

LIGIA GABRIELLI FERNANDES

**SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS: UMA ABORDAGEM
EPIDEMIOLÓGICA**

Tese de doutoramento apresentada ao
Programa de Pós-graduação em Saúde
Coletiva da Universidade Federal da Bahia,
como requisito parcial para obtenção do título
de Doutor em Saúde Pública.
Área de concentração: Epidemiologia.

Orientadora: Prof.^a Estela Maria Leão de Aquino

Salvador

2013

Ficha Catalográfica
Elaboração - Programa de Pós-Graduação em Saúde Coletiva

F363s Fernandes, Ligia Gabrielli.

Síndrome dos ovários policísticos: uma abordagem epidemiológica / Ligia Gabrielli Fernandes. -- Salvador: L.G.Fernandes, 2013.

153 f.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Estela Maria Leão de Aquino.

Tese (doutorado) – Instituto de Saúde Coletiva. Universidade Federal da Bahia.

1. Síndrome do Ovário Policístico. 2. Estudos de Avaliação. 3. Hirsutismo. 4. Resistência à Insulina. 4. Saúde da Mulher. I. Título.

CDU 613.99

Síndrome dos ovários policísticos: uma abordagem epidemiológica.

A Paulo

Síndrome dos ovários policísticos: uma abordagem epidemiológica.

AGRADECIMENTOS

Este trabalho não seria possível sem o apoio de muitas pessoas e instituições.

Quero começar agradecendo: o apoio da CAPES, por possibilitar a realização do doutorado sanduíche, que me propiciou uma grande expansão do horizonte epidemiológico e a oportunidade de conhecer um dos principais centros da epidemiologia mundial; o acolhimento da Johns Hopkins University, por ter me recebido como estudante e me oferecido todas as suas possibilidades de aprendizado; o financiamento do CNPq sem o qual a realização desta pesquisa seria impossível; o Comitê Diretivo do ELSA-Brasil, por ter aprovado este estudo e ter cedido o banco de dados para a realização dessa pesquisa.

Um agradecimento especial a Estela Aquino, minha amiga e professora orientadora, que com sua competente orientação me trouxe até aqui. Seu carinho e dedicação e firmeza me ajudaram a superar obstáculos, à primeira vista intransponíveis.

Toda a minha gratidão ao professor Moysés Szklo, que aceitou ser meu coorientador na Johns Hopkins e me acolheu carinhosamente, cedendo uma parte do seu tempo para me ouvir e fazer comentários preciosos sobre o meu trabalho.

Agradeço a todos os professores do ISC, representados pelo professor Eduardo Mota, que me apoiou firmemente em momentos importantes e de grande dificuldade.

Quero fazer agradecimentos especiais: a Mônica/Conceição Almeida, pela amizade e ajuda em todos os sentidos, em particular com o banco de dados e as análises; a Greice Menezes, grande amiga e responsável pelo início de todo esse processo; a Jenny Araújo, pelas conversas animadas e enriquecedoras, pela memória do ELSA sempre na cabeça e na mão; a Cristiana Almeida, pelo carinho e ajuda nas questões administrativas; a Sheyla Alvim, companheira nos engarrafamentos, pelo apoio

incondicional; a Fran por sempre levantar a bola; a Patrícia Conceição, pelos *insights* de comunicação; a Robércia dos Anjos, por priorizar os interesses desta pesquisa; a Fernanda Fraga, pela competência e presteza; a Helena Lima, por me ajudar a encontrar as mulheres do ELSA; a Ivonice Gentil, pelo apoio dos últimos tempos; a Isabela Kesen por desvendar os segredos da linha de base; a Cristina, Edi e Josi, pelo carinho com que atenderam as minhas solicitações; a todo o pessoal de apoio do CI-Bahia.

A Angela Hiltner, a minha gratidão pelo extremo cuidado com que lidou com as dosagens hormonais deste estudo.

Mais agradecimentos especiais aos meus colegas de doutorado, em particular Karina, Sandra, Davide, Matilde e Iracema, pelo carinho e compartilhamento do espaço necessário para as “lamúrias”.

Quero agradecer carinhosamente aos meus pais Frederico e Beila, por terem criado as condições para eu ser o que sou. Gostaria, em particular, de agradecer à minha mãe, sempre ao meu lado, me apoiando em todos os passos que dei na vida. Devo-lhe o meu tempo. Ao meu amado filho Fábio, por ter sido sempre a minha maior fonte de aprendizado. À minha querida nora Cris, por amá-lo tanto. Às amadas irmã e afilhada Eliana e Flavinha, por existirem. Aos queridíssimos cunhados Eugênia e Ricardo e sobrinhos Dan e Rapha, pelo calor humano. Daniel, obrigada pela ajuda com os desenhos do questionário. Serei sempre grata. Às minhas amigas de longa data Ana e Noêmia, pelas orações e apoio logístico. A Sumaya, pelo ouvido, nem sempre atento à minha intermináveis conversas sobre o doutorado. A todos os meus amigos, que tanto me apoiaram.

Faço aqui uma homenagem especial a Paulo, meu marido e companheiro de toda a vida, pelo apoio incondicional a todas as minhas escolhas.

O meu carinho para todos vocês.

“It always seems impossible until it's done.”

Nelson Mandela

SUMÁRIO

| | |
|--|-----|
| APRESENTAÇÃO..... | 8 |
| RESUMO..... | 11 |
| ABSTRACT..... | 13 |
| REVISÃO DA LITERATURA | 15 |
| INTRODUÇÃO..... | 15 |
| ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS..... | 17 |
| SOP – uma doença metabólica e reprodutiva..... | 17 |
| Aspectos socioeconômicos e epidemiologia do curso de vida..... | 18 |
| Dados nacionais..... | 21 |
| SOP e doenças cardiovasculares..... | 21 |
| ASPECTOS TEÓRICOS..... | 25 |
| A SOP – uma doença reprodutiva e metabólica..... | 25 |
| Patogênese – perguntas e incertezas..... | 26 |
| Resistência insulínica e ovário | 27 |
| Padronização diagnóstica | 27 |
| Definindo componentes da síndrome | 29 |
| PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO..... | 33 |
| OBJETIVOS..... | 34 |
| Objetivo geral | 34 |
| Objetivos específicos..... | 34 |
| RESULTADOS DA TESE..... | 35 |
| ARTIGO 1 | 35 |
| ARTIGO 2 | 62 |
| ARTIGO 3 | 92 |
| CONSIDERAÇÕES FINAIS | 116 |
| REFRÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS..... | 119 |
| ANEXO I..... | 136 |
| ANEXO II | 141 |
| ANEXO III..... | 145 |

APRESENTAÇÃO

A tese aqui apresentada se propõe a aprofundar o estudo da síndrome dos ovários policísticos (SOP) nos seus aspectos epidemiológicos. A importância deste tema reside em diversos aspectos. Em primeiro lugar, esta síndrome tem sido fortemente associada à ocorrência de obesidade, diabetes *mellitus* (DM2) e doença cardiovascular (DCV). A pandemia do que tem sido referida como “diabesidade”, uma “pêntade” composta por obesidade, diabetes, hipertensão, dislipidemia e aterosclerose [1], tem elevado o interesse da comunidade científica no tema da SOP, o que pode ser demonstrado com uma média de 13,2 artigos indexados por semana ao PubMed nos últimos 12 meses. Em segundo lugar a SOP é uma condição que tem impacto significativo na qualidade de vida e na saúde geral e reprodutiva das mulheres acometidas. Não menos importante é o paradoxal enigma de mulheres que apresentam forte associação com a maior parte dos fatores clássicos de risco cardiovascular, sem, no entanto, apresentar claramente uma maior ocorrência dos eventos cardiovasculares ou maior mortalidade por estas causas.

A carência de dados epidemiológicos sobre a síndrome no Brasil mostra a necessidade premente de se estudar esta condição, que acomete uma parcela significativa de mulheres, desde a vida intrauterina até a idade madura.

Esta tese dá continuidade à linha de pesquisa nesta temática, que começou em 2007 com um estudo de prevalência da SOP em Salvador, Bahia, com estimativas nunca antes feitas no Brasil ou na América do Sul. Pretende-se dar prosseguimento à pesquisa do tema com as análises de dados longitudinais produzidos pelo acompanhamento da coorte de mulheres identificadas a partir desta pesquisa.

A investigação que compõe esta tese foi realizada no contexto do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) (Anexo I), financiado pelo Departamento de Ciência e Tecnologia do Ministério da Saúde, pelo Ministério da Ciência e Tecnologia através da Financiadora de Estudos e Projetos (FINEP) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento científico e Tecnológico (CNPq). Trata-se de estudo multicêntrico de grande porte [2], no qual se constituiu uma coorte de 15.105 voluntários de trabalhadores de seis instituições públicas de ensino, entre os quais 8.212 mulheres, que se pretende acompanhar por vários anos. Os desfechos principais do ELSA-Brasil são DM2 e DCV, o que justifica a pertinência do estudo sobre a SOP, que está fortemente associada ao diabetes e à maior parte dos fatores clássicos de risco cardiovascular [3]. Na condição de estudo suplementar, houve a necessidade da busca por financiamento próprio, o qual foi obtido no Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) através do Edital Universal número 14/2009 (474956/2009-1).

Parte dos estudos que compõem esta tese foi realizada durante o período do doutorado sanduíche, com duração de seis meses, na Bloomberg School of Public Health, Johns Hopkins University, Baltimore - EUA, sob a orientação do Prof. Dr. Moisés Szklo e suporte financeiro da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES).

Esta tese começa com uma revisão bibliográfica que não se pretende exaustiva, mas que contempla aspectos epidemiológicos e teóricos da SOP. Os resultados da pesquisa que a compõe são apresentados sob forma de três artigos que se propuseram a contribuir para o conhecimento epidemiológico da síndrome.

O Artigo 1 – *“Hirsutismo em estudos populacionais: um instrumento simplificado”* – apresenta um estudo de validação de um novo instrumento de pesquisa simplificado para a identificação de hirsutismo, componente indispensável do diagnóstico e identificação de mulheres com SOP, no contexto de estudos populacionais.

O Artigo 2 – *“Identificação de mulheres com a síndrome dos ovários policísticos após a menopausa: um desafio necessário”* – busca uma forma de identificar mulheres com SOP após a menopausa. Neste artigo foram propostos e estudados critérios que foram validados com desfechos epidemiológicos prováveis, como obesidade e DM2.

No Artigo 3 – *“Aspectos epidemiológicos da síndrome dos ovários policísticos”* – foi realizado um estudo exploratório de fatores sociodemográficos, reprodutivos e metabólicos associados à ocorrência da SOP, trazendo ao foco como se comportaram variáveis desses três domínios e como elas se interrelacionaram.

Ao final, são feitas reflexões sobre as principais conclusões suscitadas pela pesquisa e como elas podem influir em pesquisas futuras. São também apontados os principais limites e potencialidades dos estudos realizados e tecidas considerações a respeito da importância dos achados em relação à pesquisa do tema e como subsídios às políticas públicas de saúde.

Síndrome dos ovários policísticos: uma abordagem epidemiológica.

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é a doença endócrina mais freqüente em mulheres com idade reprodutiva. Apresenta prevalência entre 2 e 15%, tendo sido estimada em 8,5% (IC 95%: 6,80-10,56) em Salvador, Brasil. Caracteriza-se por fenômenos relacionados à oligoovulação, hiperandrogenismo e subfertilidade, além de se constituir numa síndrome metabólica que predispõe à obesidade, diabetes mellitus tipo 2, hipertensão e dislipidemia. O diagnóstico precoce traz consigo a chance da intervenção para a prevenção das complicações. Apesar do quadro completo de fatores de risco para a doença cardiovascular (DCV), não tem sido fácil demonstrar esta associação. Muitos trabalhos têm sido realizados com resultados desconcertantes, pois ao tempo em que apontam invariavelmente para a associação da síndrome com os fatores de risco conhecidos para DCV não mostram de forma consistente a associação com a ocorrência desses eventos. A necessidade de pesquisar mulheres com SOP que se encontrem em faixa etária de risco para as DCV leva à necessidade de identificá-las na fase de sua ocorrência, que costuma ser na pós menopausa, momento em que uma parte dos critérios diagnósticos consagrados para mulheres em idade reprodutiva já não estão presentes, ou se encontram atenuados. Outro problema encontrado são as definições e padronização de métodos utilizados para a identificação dos componentes do diagnóstico, em particular para a utilização em estudos com grandes amostras. Um dos principais marcadores da SOP é o hiperandrogenismo clínico, representado predominantemente pelo hirsutismo, que costuma ser identificado através do escore de Ferriman-Gallwey, método com grandes problemas de aplicabilidade em estudos populacionais.

A patogênese da SOP é ainda incerta. Alguns dados apontam para causas genéticas, com ocorrência frequente num mesmo grupo familiar, porém até o momento, nenhum padrão de herança, gene ou grupo de genes foi associado à ocorrência da síndrome de modo consistente. Exposições precoces são também aventadas, que se iniciam na vida intrauterina, passando pelo período pós-natal, infância e adolescência, o que parece configurar um acúmulo de eventos adversos que levam à morbidade na vida adulta e apontam não só para a multicausalidade, como também para a necessidade de se

apropriar da perspectiva do curso de vida como modelo teórico para dar conta da sua complexidade. A quase totalidade dos estudos sobre o tema realizados no Brasil é da área clínica, observando-se uma carência absoluta de estudos epidemiológicos nacionais.

O objetivo geral desta tese foi estudar a síndrome dos ovários policísticos numa perspectiva epidemiológica, possibilitando meios para sua identificação em estudos populacionais. Os objetivos específicos indicam os artigos que compõem este trabalho: a) construir e validar instrumento simplificado para a identificação de hirsutismo; b) propor e avaliar critérios plausíveis para a identificação de mulheres com SOP na pós-menopausa e c) estudar fatores associados à SOP, reconstruindo domínios que representem as diversas fases da vida e a ocorrência de comorbidades tardias.

No primeiro artigo, construiu-se e validou-se questionário simplificado e autoaplicável com quatro perguntas, para identificar o hirsutismo em mulheres acima dos 35 anos, adequado para uso em larga escala e adaptável para diversos meios de aplicação, dentre eles, a internet.

No segundo artigo foram propostos critérios diagnósticos para a síndrome em mulheres na pós-menopausa e pôde-se mostrar como os fenótipos resultantes identificaram mulheres com características clínicas e bioquímicas esperadas para mulheres com SOP, validando os critérios propostos com desfechos epidemiológicos prováveis.

O terceiro artigo descreveu fatores sociodemográficos, reprodutivos e metabólicos associados à SOP e como eles se comportaram em relação à ocorrência da síndrome.

A população de estudo foi composta por trabalhadoras da Universidade Federal da Bahia que integram a coorte do ELSA-Brasil. Todos os artigos foram realizados com os dados transversais da linha de base, efetuada de 2008 a 2010.

Com este trabalho, que é a continuidade do projeto de pesquisa epidemiológica sobre o tema, que se iniciou em 2007 com o estudo de prevalência da SOP na atenção primária de Salvador, começam a ganhar corpo dados brasileiros sobre esta parcela significativa de mulheres, que apresenta riscos particulares para doenças crônicas comuns, porém de alta morbimortalidade.

Palavras chave: síndrome do ovário policístico; estudos de validação; hirsutismo; resistência à insulina; saúde da mulher.

ABSTRACT

Polycystic ovary syndrome: an epidemiological approach

Polycystic ovary syndrome (PCOS) is the most common endocrine disorder in women of reproductive age. Its prevalence ranges from 2 to 15% worldwide, and in Salvador, Bahia, Brazil, the prevalence of this disease is currently estimated at 8.5% (95%CI: 6.80–10.56). It is characterized by phenomena associated with oligoovulation, hyperandrogenism and subfertility, and also involves the metabolic syndrome, which predisposes to obesity, type 2 diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia. Early diagnosis offers the opportunity of intervening to prevent complications.

Although PCOS encompasses a set of risk factors for cardiovascular disease (CVD), confirming this association has been no easy task. Many studies have been conducted; however, results have been disconcerting. While invariably showing the association between PCOS and the known risk factors for CVD, they fail to consistently show an association with CVD events. The need to study women with PCOS in the age group most at risk for CVD requires the identification of these women at the time of life in which these conditions occur, which is generally following menopause, a phase in which some of the known diagnostic PCOS criteria that apply to women of reproductive age are no longer present or are attenuated. Another problem often encountered consists of the definitions and standardization of the methods used to identify the diagnostic components, particularly for use in studies with large sample sizes. One of the principal markers of PCOS is clinical hyperandrogenism, represented predominantly by hirsutism, which is usually identified using the Ferriman-Gallwey score, a method that is greatly difficult to apply in population-based studies.

The pathogenesis of PCOS remains unclear. Some data on common occurrences in the same family group suggest genetic causes; however, up to the present time, no pattern of hereditariness, gene or group of genes has been consistently associated with the manifestation of the syndrome. Early exposure, beginning in the uterus and continuing through the postnatal period, childhood and adolescence, has also been proposed. This appears to suggest an accumulation of adverse events that lead to morbidity in adulthood, implying not only multi-causality but also highlighting the need to assume a lifetime perspective within a theoretical model to manage its complexity. Almost all the

studies on PCOS conducted in Brazil are clinical studies, with no epidemiological studies at all having been conducted in this country.

The general objective of this thesis was to evaluate polycystic ovary syndrome from an epidemiological perspective, identifying means of recognizing the condition in population-based studies. The specific objectives are represented by the papers resulting from this work: a) to construct and validate a simplified instrument for identifying hirsutism; b) to propose and evaluate plausible criteria for identifying postmenopausal women with PCOS; and c) to study factors associated with PCOS, reconstructing domains that represent the various life phases and the occurrence of late-onset comorbidities.

In the first paper, a simplified, self-applicable questionnaire containing four questions was constructed and validated to identify hirsutism in women over 35 years of age. This questionnaire is appropriate for large-scale use and is adaptable to various means of application including the Internet.

In the second paper, criteria were proposed for diagnosing the syndrome in postmenopausal women, and the resulting phenotypes are shown to be capable of identifying women with the expected clinical and biochemical characteristics of women with PCOS, validating the proposed criteria with probable epidemiological outcomes.

The third paper describes sociodemographic, reproductive and metabolic factors associated with PCOS and how these factors behave in relation to the manifestation of the syndrome.

The study population consisted of staff at the Federal University of Bahia who participated in the ELSA-Brasil cohort. All the papers used baseline cross-sectional data collected between 2008 and 2010.

The present work is a continuation of the epidemiological study on the same subject that began in 2007 with an evaluation of the prevalence of PCOS within the primary care network in Salvador. With this investigation, an initial database is provided on this significantly large segment of the female population in Brazil with particular risk factors for common chronic diseases, and in whom morbidity and mortality are high.

Key words: polycystic ovary syndrome; validation studies; hirsutism; insulin resistance; women's health.

REVISÃO DA LITERATURA

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) foi descrita pela primeira vez pelos médicos Irving Stein e Michael Leventhal em 1935 [4], quando associaram a presença de cistos ovarianos à anovulação, hirsutismo e obesidade. É a mais frequente disfunção endócrina feminina na idade reprodutiva, afetando entre 2 a 15% das mulheres [5-13]. É caracterizada por oligo-ovulação^a ou anovulação^b, que se manifestam clinicamente por oligomenorreia^c, amenorreia^d ou sangramento uterino disfuncional^e [14-16]. Está associada a graus variados de hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial [17] que podem ser definidos pela presença de hirsutismo, acne e alopecia androgênica, esta última mais rara [18], ou por aumentos da testosterona total ou livre. O achado morfológico dos ovários policísticos ao exame ultrassonográfico da pelve é bastante frequente, apesar de pouco específico, podendo estar presente em até 25% de mulheres normais [19-22] e ausentes em 20% de mulheres afetadas [23], o que demonstra que os ovários policísticos não são nem necessários nem suficientes para o diagnóstico da síndrome. A associação com infertilidade é comum e secundária à anovulação e abortamentos espontâneos [16].

A grande maioria dos estudos publicados nessa temática é oriunda de pesquisas clínicas, muitas delas realizadas em populações de serviços de assistência endócrina ou clínicas de infertilidade, com problemas amostrais e de classificação, levando a dificuldades na possibilidade de generalização e comparabilidade [24]. Existem poucos

^aPresença de ciclos ovulatórios infrequentes e irregulares.

^b Ausência de ciclos ovulatórios.

^c Ciclos menstruais iguais ou maiores que 35 dias.

^d Ausência de menstruações por tempo maior que o comprimento de três ciclos.

^e Variedade de manifestações hemorrágicas de ciclos anovulatórios na ausência de patologia anatômica .

estudos epidemiológicos sobre a SOP, principalmente os de base populacional. Até pouco tempo, quase todos os estudos sobre este tema haviam sido realizados nos Estados Unidos e na Europa. Somente nos últimos anos artigos de autores de fora deste eixo começaram a ser realizados e publicados. As dificuldades na classificação da SOP e critérios diagnósticos que identifiquem os principais fenótipos vêm sendo discutidos somente nas duas últimas décadas, com dificuldades em encontrar consensos [25].

A literatura especializada tem mostrado ser esta uma condição relevante, tanto pela ocorrência, quanto pela distribuição mundial. A sua associação com obesidade e diabetes mostra a magnitude do problema diante da pandemia da obesidade e DCV, mesmo em países com transição epidemiológica recente. Evidências começam a se acumular de que este é um fenômeno que, juntamente com as co-morbidades associadas, apresenta maior ocorrência em populações de mulheres em situação socialmente desvantajosa. Configura-se um quadro de multicausalidade e efeitos cumulativos ao longo da vida, comum àquele das doenças crônicas não transmissíveis, apropriado para abordagem na perspectiva da epidemiologia do curso de vida.

Na revisão bibliográfica que se segue, serão realçadas questões relacionadas à causalidade, às suas principais associações e como a sua fisiopatologia predispõe mulheres acometidas aos principais fatores de risco para as DCV. Suas definições e tentativas de padronizar critérios diagnósticos serão consideradas nesta revisão, assim como a falta de instrumentos adequados à mensuração dos componentes da síndrome e os principais desafios para a investigação científica do tema.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

SOP – uma doença metabólica e reprodutiva

A SOP é um tipo de síndrome metabólica feminina, que pode predispor a glicemias elevadas e perfil lipídico anormal, os quais estão muitas vezes associados a este quadro clínico [26]. Estas alterações metabólicas costumam ocorrer tanto em pacientes obesas quanto magras [27-30]. A predisposição para obesidade, diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), hipertensão arterial, dislipidemia e, possivelmente, doença cardiovascular tem origem na resistência insulínica que pode ser observada em graus variados nas mulheres afetadas [31, 32].

A obesidade ocorre entre 30 e 70% das mulheres com SOP e é mais frequente entre as norte-americanas, provavelmente pela maior prevalência de excesso de peso naquele país [33]. Um estudo que avaliou mulheres pré-menopáusicas com DM2 mostrou prevalência de 26,7% de SOP, valor quase seis vezes maior do que o verificado entre as não diabéticas (4,6%) [34]. A hipertensão arterial sistêmica (HAS) costuma ser mais frequente nessas mulheres, com ocorrência 2,5 vezes maior do que nas mulheres não afetadas [35]. Apesar disso, alguns autores mostram que, quando ajustadas para o peso, mulheres com SOP não apresentam maior chance de desenvolver hipertensão [14, 36].

A associação da SOP com várias condições integrantes da síndrome metabólica (SM) foi avaliada numa investigação transversal realizada com mais de 11.000 mulheres com SOP numa base de dados de pacientes de planos de saúde da Califórnia (EUA), que mostrou forte associação desta síndrome com obesidade [Odds Ratio (OR) de 4,21 (IC95%: 3,96-4,47)] [37]. A resistência insulínica e o DM2, no entanto, independem do índice de massa corpórea (IMC) [38]. Neste estudo, a HAS mostrou-se associada à

SOP, assim como a dislipidemia, com ORs de 1,41 (IC95%:1,31-1,51) e 1,53 (IC95%:1,39-1,68) respectivamente.

Pesquisa brasileira realizada na cidade de Natal, Rio Grande do Norte e publicada em 2008, estimou prevalência de 28,4% de SM em mulheres com SOP entre 20 e 34 anos de idade. Este trabalho verificou que a SM estava presente também em participantes com IMC abaixo de 25 kg/m² (3,2%), apesar de ser mais prevalente em mulheres obesas (52,3%) [29]. A abordagem terapêutica básica da síndrome consiste no controle do hiperinsulinismo, com a recomendação de dieta, redução ponderal, atividade física e, eventualmente, medicamentos sensibilizantes à insulina [39, 40], ainda que o uso de contraceptivos orais seja frequente pela necessidade da regularização dos ciclos menstruais e tratamento do hirsutismo [41, 42].

Entretanto, ainda que as evidências de diversos estudos apontem para um quadro completo de aumento do risco para doenças cardiovasculares (DCV) [34, 43], a associação entre SOP e DCV permanece incerta [14, 41, 44, 45], como se discutirá mais adiante.

Aspectos socioeconômicos e epidemiologia do curso de vida

Geralmente referida como uma condição que afeta igualmente mulheres de todos os grupos raciais e, a despeito da ausência de consenso acerca da predisposição de certos grupos populacionais, alguns autores consideram que complicações como DM2, obesidade e hipertensão, apresentadas por mulheres com SOP têm prevalências diferentes segundo raça/cor da pele. Lo (2006) no estudo californiano referido anteriormente, por exemplo, verificou que, comparadas às mulheres brancas, negras e hispânicas eram mais obesas, hispânicas e asiáticas tinham mais diabetes e negras mais

hipertensão. Outros autores observaram maior risco para DM2 entre mulheres americanas negras e hispânicas [5, 46].

Alguns estudos mostram a associação entre a ocorrência da SOP e baixo peso ao nascer, indicando a possibilidade de exposições adversas ainda no ambiente intra-uterino, associação esta bem estabelecida entre portadores da SM e de DCV [47, 48]. Outras publicações, entretanto, não conseguiram obter os mesmos resultados [49, 50]. Exposições ambientais precoces com restrição de crescimento pré-natal seguido de crescimento acelerado e excessivo no período pós-natal têm sido relacionadas com o desenvolvimento de resistência insulínica e da SOP futura [51]. Estudos epidemiológicos mostram associação positiva entre DCV na idade adulta e posição socioeconômica desfavorável na infância [52]. Estes aspectos sugerem a importância dos efeitos cumulativos de exposições precoces a eventos agressores como determinantes da saúde futura na perspectiva do curso de vida da epidemiologia de doenças crônicas [53].

Brown (2004) discute a relação entre posição socioeconômica e saúde, considerando a influência não somente das exposições precoces desfavoráveis na saúde futura, como também do acesso aos recursos de proteção à saúde que atuam ao longo da vida. Mediadores e moderadores da relação entre posição socioeconômica e saúde incluem entre outros aspectos, provedores de assistência e as características do próprio sistema de saúde. Nessa perspectiva, a dificuldade de acesso ao diagnóstico precoce e tratamento adequado, ainda que tenham menor influência na ocorrência da doença, podem interferir no prognóstico [54].

Outro aspecto interessante é a prevalência exageradamente alta da SOP em grupos que vivem em situação de reconhecida desvantagem social, como as americanas de origem mexicana (13%) [55], as indianas que imigraram para a Inglaterra (52%) [56]

e as mulheres aborígenes australianas da região de Kimberley (15,3%) [57, 58]. Estes dados apontam para a importância que estressores psicossociais podem ter na determinação do problema e algumas explicações podem emergir das exposições pré-natais desfavoráveis que levam ao baixo peso ao nascer, além de fatores ambientais como tipo de dieta, atividade física e o hábito de fumar que têm impacto na resistência insulínica e na produção de testosterona e SHBG [58].

Estudo norte-americano mostra diferenças de gênero na associação entre SM e baixa posição socioeconômica, medida por nível de educação e renda. Algumas explicações possíveis podem estar relacionadas à paridade e à maior estigmatização das mulheres obesas, com menor mobilidade social e maior risco psicossocial quando em situação de baixo grau de escolaridade, quando comparadas aos homens [59]. Estudo qualitativo mostrou que a SOP é uma condição estigmatizante, com profundas implicações para todas as mulheres em relação à conformidade com as “normas femininas” [60]. A SOP afeta de forma adversa o bem-estar psicológico, a autoestima e a qualidade de vida relacionada à saúde, mais pela presença do hirsutismo do que pela obesidade [61, 62]. Estudo retrospectivo observou diferenças significativas quando foram comparados autorrelatos sobre comportamento sexual e conformidade de gênero na infância entre mulheres com SOP e controles, com referência de comportamento menos feminino para as primeiras. Estes mesmos autores observaram uma maior tendência a bissexualidade e mudança mais frequente de orientação sexual entre mulheres adultas com SOP [63]. Apesar de alguns estudos terem sugerido maior prevalência de homossexualismo neste grupo de mulheres [63, 64], este achado não foi confirmado por outros autores [65, 66].

Dados nacionais

No Brasil há uma surpreendente escassez de dados epidemiológicos sobre a SOP. Entre os poucos estudos nacionais publicados sobre o tema e indexados nas principais bases de dados, todos são investigações clínicas, à exceção de um estudo antropológico. Um único estudo de prevalência realizado até o momento no país foi feito em Salvador, com amostra randomizada de mulheres atendidas na atenção primária de saúde [13]. Utilizando critérios diagnósticos do Consenso de Rotterdam, foi estimada uma prevalência de 8,5% (IC 95%: 6,8 – 10,6), constituindo a primeira iniciativa na investigação epidemiológica da SOP no Brasil e na América do Sul.

SOP e doenças cardiovasculares

A SOP está fortemente associada aos principais elementos do quadro clássico de fatores de risco para as doenças cardiovasculares. Pelo menos 30% das mulheres com SOP apresentam obesidade, mais de um terço tem intolerância à glicose, e, aos quarenta anos, pelo menos 10% delas têm DM2 [16]. A literatura é farta em estudos que mostram a associação da SOP com condições como hiperlipidemia, hipertensão, marcadores de estados pró-trombóticos e inflamatórios [38, 67]. Apesar das incontestáveis evidências da associação da SOP com a síndrome metabólica, não está claro se isto acontece de forma direta ou através do aumento da obesidade. Independente do peso, estas mulheres podem apresentar aumento da adiposidade abdominal e exibir aspectos da síndrome metabólica [68, 69].

Na tentativa de demonstrar a associação entre SOP e DCV, diversas investigações têm sido realizadas com resultados desconcertantes, pois ao tempo em que apontam invariavelmente para a associação da síndrome com os fatores de risco conhecidos para DCV não mostram de forma consistente a associação com a ocorrência

de eventos cardiovasculares. Várias hipóteses têm sido consideradas para explicar tais disparidades. A idade ainda precoce das mulheres pesquisadas, com o intuito de facilitar a caracterização dos distúrbios menstruais evitando o viés de memória, é muito anterior ao período de maior ocorrência de DCV, sendo este um dos problemas reconhecidos. A presença de um fator protetor cardiovascular porventura existente nessas mulheres e ainda desconhecido é outra possibilidade apontada [28]. Outra questão diz respeito à precária identificação da SOP na pós-menopausa, período no qual os eventos cardiovasculares são mais incidentes [70].

Alguns estudos longitudinais realizados para avaliar essa associação classificaram mulheres portadoras de SOP por diagnóstico histopatológico. Dois deles encontraram risco entre quatro e sete vezes maior de DCV [71, 72] e outro não evidenciou associação estatisticamente significativa [73]. Todas estas investigações acompanharam mulheres que tinham realizado ressecção cuneiforme dos ovários, tratamento frequentemente indicado para esses casos até a década de setenta, com identificação histopatológica dos casos. Esta intervenção favorece a normalização temporária ou definitiva da função ovariana o que poderia induzir um retrocesso do quadro de fatores de risco e, conseqüentemente, do desfecho cardiovascular. Apesar desta possibilidade, alguns estudos não demonstraram a involução da obesidade centrípeta, resistência insulínica ou dislipidemia associada à SOP após esse tipo de intervenção terapêutica [73]. Outro aspecto relevante é que o conjunto de critérios diagnósticos atuais não considera a histopatologia um de seus elementos [28, 74].

Mais recentemente, ainda sobre a avaliação da associação SOP/DCV, estudo transversal no qual foi construído um indicador para a identificação de casos de SOP em mulheres na pós-menopausa, que inclui elementos da síndrome metabólica, achou associação positiva apenas com alguns aspectos da SOP [70]. Este indicador de SOP

após a menopausa tem sido utilizado pelo mesmo grupo de pesquisadores para explorar outras associações [75, 76]. Outra publicação mostra que, para identificar mulheres menopausadas com SOP, os autores utilizaram os mesmos critérios diagnósticos usados para mulheres em idade reprodutiva, o que pode não ser adequado numa faixa etária mais avançada. Como resultados acharam anormalidades angiográficas coronarianas e a diminuição do intervalo livre de eventos cardiovasculares mais frequentes em mulheres com aspectos clínicos isolados da síndrome [77].

Outra questão que deve ser discutida é o papel do DM2 no caminho causal entre SOP e DCV. Como referido, existem poucas dúvidas de que, tanto o risco de intolerância à glicose, quanto de DM2 estejam bastante aumentados na SOP [16, 38, 78, 79]. No entanto, ao examinar a associação SOP/DCV, a análise deve considerar cuidadosamente o DM2 por ser este, por si só, poderoso fator de risco cardiovascular [70].

As DCV, nas suas diversas formas de apresentação, são responsáveis por 29,2% das mortes em todo o mundo e constituem a principal causa de mortalidade entre brasileiros [80]. Estão entre as cinco primeiras causas de anos vividos com doença, que representa a carga de doença associada à sobrevivência aos eventos cardiovasculares, demandando cuidados médicos de custo elevado [81, 82]. Apesar disso, na maior parte dos países, inclusive no Brasil, as taxas de mortalidade por DCV vem diminuindo [82, 83], porém esta redução vem sendo marcada por diferenças de gênero e etnia. O número de mortes por infarto vem caindo mais rapidamente em homens do que em mulheres e dentre estas, mais notadamente em brancas do que em negras. A proporção de casos de morte súbita sem sintomas prévios em mulheres é muito mais alta que em homens, alimentando a idéia de que, em geral, a doença cardíaca coronariana feminina é mais

grave que a masculina. Isso é particularmente verdade quando consideramos mulheres com síndrome metabólica, DM2, hipertensão e hiperlipidemia [84].

O padrão epidêmico mundial da ocorrência e mortalidade por DCV, o alto custo social e econômico, além da sobrecarga financeira que impõe aos sistemas de saúde, justificam a quantidade de recursos aplicados na busca de informações que levem à sua prevenção e redução do risco.

As doenças cardiovasculares compartilham com a SOP a multicausalidade que inclui fatores genéticos, exposições precoces e estressores psicossociais, dentre outros. A perspectiva do curso de vida é particularmente útil na compreensão dos padrões de ocorrência das DCV. Vários estudos demonstraram a relação entre posição socioeconômica na infância, adolescência e idade adulta jovem e a presença de marcadores inflamatórios e hemostáticos para DCV, tais como proteína C reativa, fibrinogênio e antígeno do fator de Von Willebrand [85, 86]. Alguns estudos avaliaram a relação entre desigualdades sociais na infância e vários pontos da vida adulta, encontrando diferenças tanto na presença de marcadores para a DCV como na mortalidade por esta causa, corroborando a idéia de que essas desigualdades se refletem na forma de adoecer [85, 87].

ASPECTOS TEÓRICOS

A SOP – uma doença reprodutiva e metabólica

A SOP é ao mesmo tempo uma doença reprodutiva e metabólica. Caracterizada por anovulação e excesso androgênico, tem repercussão no padrão menstrual, na fertilidade e predispõe as mulheres afetadas a manifestações dermatológicas, como hirsutismo, acne, acantose *nigricans* e alopecia androgênica. O desenvolvimento de pelos pubianos em meninas menores de oito anos de idade (pubarca precoce) está associado ao diagnóstico futuro da SOP, quando se estabelecem os ciclos menstruais irregulares [88]. É uma das principais causas de infertilidade e está presente em 21% dos casais inférteis [89]. Do ponto de vista obstétrico, mulheres com SOP têm maior incidência de abortamento espontâneo, hipertensão induzida pela gestação, pré-eclâmpsia, diabetes gestacional, partos complicados e prematuridade [90]. Estudos que compararam medidas do hormônio antimulleriano (HAM) entre mulheres com e sem anovulação mostraram que as primeiras apresentam níveis mais elevados que diminuem de forma menos pronunciada com o tempo, o que demonstra envelhecimento ovariano tardio nessas mulheres [91], entretanto isso não parece garantir uma vida reprodutiva mais duradoura [92]. A anovulação crônica determina a produção de estrógenos sem a oposição da progesterona típica da segunda fase do ciclo, o que pode levar a hiperplasia e neoplasia de endométrio [93]. No entanto, não existem evidências robustas que indiquem o aumento de risco de outros tumores relacionados à maior exposição estrogênica, como o carcinoma ovariano ou mamário, em mulheres com SOP [94]. Portadoras de hiperandrogenismo mesmo após a menopausa [95] e marcadas pela resistência insulínica e consequente hiperinsulinismo, nessas mulheres a obesidade com

particular adiposidade abdominal, o DM2 e as doenças cardiovasculares são desfechos prováveis.

Patogênese – perguntas e incertezas

A causalidade da SOP permanece incerta. Na literatura disponível, torna-se importante chamar a atenção para o predomínio de investigações sobre fatores causais biológicos, em detrimento de pesquisa sobre outros determinantes.

A ocorrência familiar é relativamente frequente com alguns padrões de hereditariedade propostos [96]. Genes candidatos relacionados à disfunção hipotalâmica, à esteroidogênese ovariana e aos receptores insulínicos têm sido exaustivamente estudados [97]. Em uma análise de pares de gêmeas sugeriu-se que a patogênese da SOP tem 70% de influências genéticas [97], entretanto estudo recente mostrou que não se conseguiu replicar 43 variantes de genes candidatos, relacionadas à síndrome em estudos prévios, em amostras de mulheres européias, concluindo-se que essas variantes não parecem estar associadas ao risco da SOP [98]. Outros fatores causais aventados são as exposições epigenéticas. A associação entre a exposição intrauterina a andrógenos maternos e fenótipos relacionados à SOP tem sido demonstrada em animais de experimentação [99], mas se mostra pouco provável em humanos pela existência da barreira a andrógenos maternos representada pela atividade da aromatase placentária [100]. Outras exposições intra-uterinas adversas levando ao baixo peso ao nascer têm sido descritas [101]. Baixas condições socioeconômicas na infância têm sido associadas não somente à síndrome metabólica, como à SOP [102].

Resistência insulínica e ovário

Evidências sugerem que a síndrome é complexa, e envolve vários mecanismos fisiopatológicos. A resistência insulínica desempenha um papel central no desenvolvimento da doença e o ovário parece ser apenas um dos órgãos afetados por este fenômeno. A ação insulínica sobre o ovário ocorre de forma direta e sinérgica com o hormônio luteinizante (LH), pela estimulação da síntese de andrógenos e, de forma indireta, com a inibição da produção hepática da globulina carreadora de hormônios sexuais (SHBG), o que permite a circulação de grandes quantidades de androgênios livres e biologicamente ativos, que contribuem para o estado oligo/anovulatório e sua manutenção [16, 103]. A resistência insulínica está relacionada a diversas outras desordens associadas como obesidade, DM2 e aterosclerose [104].

Padronização diagnóstica

A heterogeneidade do quadro clínico e a falta de uniformidade nas definições da SOP dificultam sobremaneira estudos epidemiológicos e ensaios clínicos, particularmente no que diz respeito à sua comparabilidade [105]. Há mais de duas décadas, estudiosos tentam estabelecer um consenso para a definição de critérios diagnósticos. Em 1990, nos Estados Unidos, os National Institutes of Health (NIH) formaram um grupo para discutir o tema. Não houve consenso sobre a nomenclatura a ser utilizada para designar essa condição, mas foram estabelecidos dois critérios que devem estar simultaneamente presentes para o diagnóstico da SOP, a saber: oligo- ou anovulação e hiperandrogenismo clínico e/ou bioquímico, excluídas outras etiologias [28, 106].

Em maio de 2003, na cidade holandesa de Rotterdam, a European Society for Human Reproduction (ESHRE) e a American Society for Reproductive Medicine

(ASRM) realizaram uma oficina de trabalho com um grupo de especialistas que estabeleceu o que ficou conhecido como “Consenso de Rotterdam”, sendo este um dos principais esforços para homogeneizar critérios diagnósticos da SOP. O consenso definiu a nomenclatura estabelecendo que se trata de uma síndrome e, como tal, não pode ser identificada apenas por um sinal ou sintoma. Estabeleceu ainda, critérios diagnósticos clínicos e/ou laboratoriais e/ou morfológicos, devendo-se afastar outras causas de hiperandrogenismo e anovulação. A única modificação significativa em relação ao estabelecido em 1990 foi a inclusão do aspecto morfológico ovariano como um dos elementos diagnósticos. Ficou definido que pelo menos dois dos três seguintes achados devem estar presentes: oligo- ou anovulação, hiperandrogenismo clínico e/ou laboratorial e ovários policísticos à ultrassonografia. Outras etiologias de hiperandrogenismo devem ser excluídas, como hiperplasia adrenal congênita, tumores secretores de androgênios e a síndrome de Cushing [28].

Em 2006, a Androgen Excess and Polycystic Ovary Syndrome Society (AEPOSS), organização internacional de estudos sobre o tema, depois de extensa revisão da literatura, concluiu que a SOP deve ser primeiramente identificada como uma desordem de excesso androgênico, aspecto este que, para o diagnóstico da síndrome, deveria ser acrescido de um dos outros dois critérios: oligo/anovulação ou ovários policísticos à ultrassonografia. Apesar disso, ao comunicar sua posição tornando estes critérios públicos, a AEPOSS inseriu um relatório minoritário, no qual dois dos onze membros do grupo responsável por esse trabalho consideraram a possibilidade de haver outras formas de SOP, sem evidências de hiperandrogenismo manifesto, reconhecendo, entretanto, a necessidade de mais dados para validar estes fenótipos [107].

Estima-se que o grupo de mulheres diagnosticadas com os critérios de Rotterdam seja 50% maior que o grupo que utilizou os critérios do NIH, apesar do

primeiro incluir participantes com menor grau de gravidade [108]. Dos três principais fenótipos identificados pelos critérios de Rotterdam, suspeita-se que pelo menos um não corresponda ao diagnóstico de SOP: mulheres anovulatórias, com ovários policísticos e sem excesso androgênico [74, 109].

Definindo componentes da síndrome

A despeito de todas essas iniciativas, o diagnóstico da SOP é fundamentado em elementos ainda pouco claros e com limites mal definidos [105, 110]. Estabelecer o que é anovulação e como identificá-la de forma indubitável é uma tarefa difícil no contexto de uma investigação científica. O principal instrumento de mensuração do hirsutismo, a pontuação pelo sistema Ferriman-Gallwey, é intrinsecamente subjetivo e com baixa reprodutibilidade intra- e interobservadores [111]. As tentativas de classificação da acne são ainda motivo de grandes disputas no campo da dermatologia [112-114]. A avaliação da hiperandrogenemia também apresenta dificuldades: definir o melhor andrógeno a ser medido, a melhor técnica e o ponto de corte a ser utilizado. Também nesta área, não há consenso [115, 116]. A avaliação ultrassonográfica não está livre de problemas. A reprodutibilidade das interpretações das imagens é baixa, tanto interquanto intraobservadores e a própria definição dos elementos diagnósticos da morfologia dos ovários policísticos é alvo de grande discussão [11, 117]. Mais recentemente, a dosagem do HAM vem despontando como uma possibilidade de substituição dos exames ovarianos de imagem o que poderá facilitar muito a identificação deste componente da síndrome. Também conhecido como substância inibidora mulleriana, o HAM tem boa correlação com a contagem de folículos antrais e também com outros componentes da SOP, como oligo/amenorréia e hiperandrogenismo [118, 119].

Apesar das dificuldades apontadas, estudos clínicos e epidemiológicos têm sido realizados na tentativa, inclusive, de elucidar pontos importantes das definições e construir instrumentos adequados para as medidas relacionadas à identificação da síndrome. Torna-se importante, no entanto, estabelecer os critérios que são utilizados em cada trabalho de pesquisa, com a descrição clara dos métodos aplicados para definir os grupos e subgrupos populacionais analisados [110].

A variabilidade na ocorrência dos componentes da síndrome dos ovários policísticos mostra parte das dificuldades para se chegar a critérios diagnósticos universais. Diferenças étnicas na ocorrência do hirsutismo são vistas tanto entre mulheres orientais, nas quais este é um evento raro, quanto em populações mediterrâneas ou do subcontinente indiano, entre as quais esta é uma ocorrência comum [6, 11, 12, 56]. A grande variabilidade da prevalência de oligo/anovulação encontrada nos estudos citados mostra as dificuldades metodológicas na captura desta variável.

A necessidade do desenvolvimento de instrumentos capazes de melhor discriminar diferenças necessárias ao diagnóstico mantém-se presente [105]. Apesar das evidências etiopatogênicas reunidas apontarem para a multicausalidade, o desenvolvimento de marcadores genéticos, hormonais [120] ou enzimáticos, tais como as metaloproteinases implicadas na fisiopatologia da SOP, através da regulação da remodelação do tecido ovariano [121], poderia, no futuro, aumentar a acurácia dos atuais métodos diagnósticos, facilitando a comparabilidade entre os estudos produzidos nesta área.

Em síntese, tornam-se evidentes as lacunas no conhecimento da área, tanto no que diz respeito aos impasses teóricos e conceituais, quanto aos aspectos metodológicos. No que diz respeito à SOP, a discussão da sua identificação na idade reprodutiva vem sendo encaminhada, porém ainda há desafios a serem vencidos como a

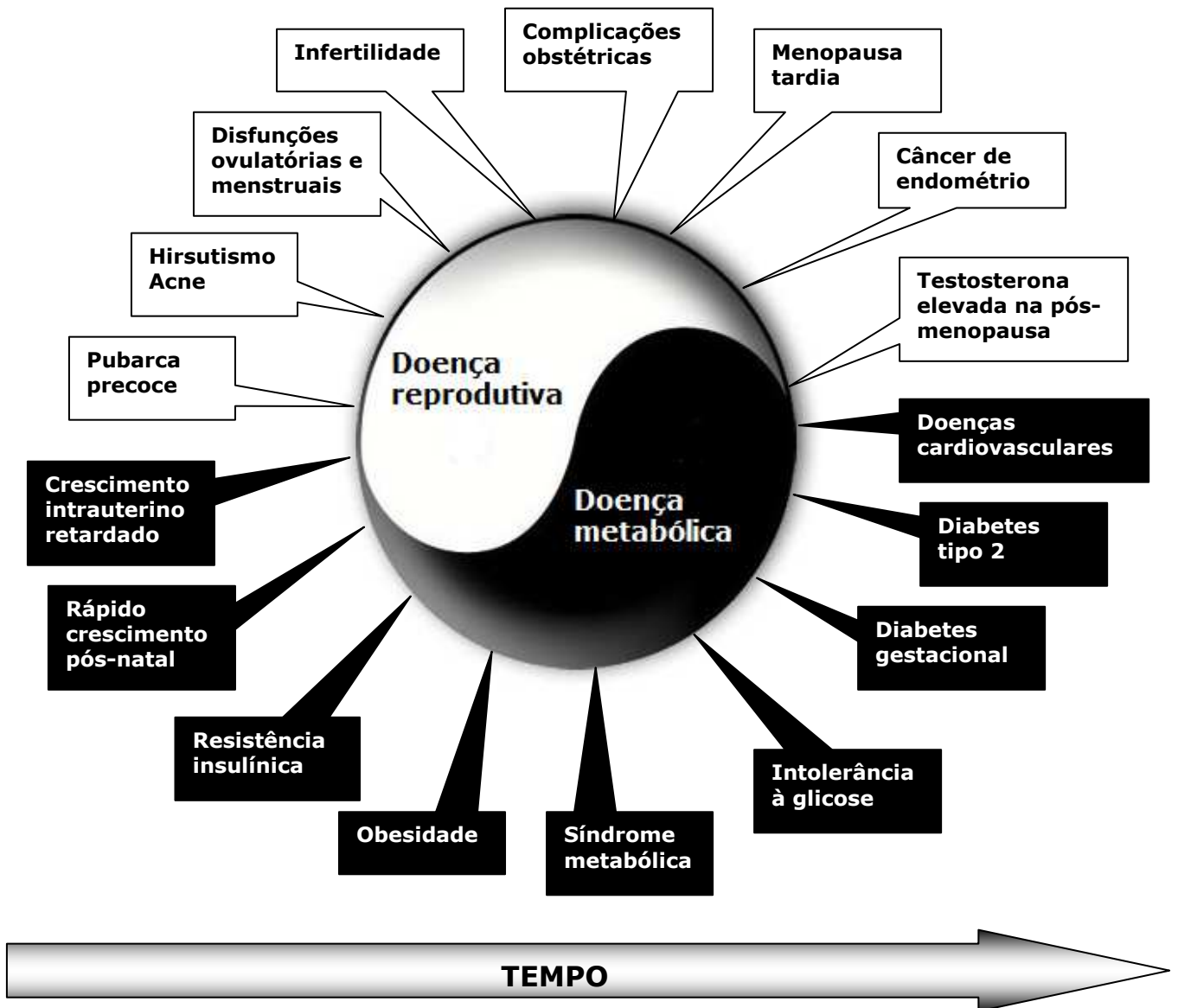
elaboração de instrumentos que possam medir os componentes integrantes da síndrome, como hirsutismo e acne, dentre outros. Após a menopausa, no entanto, a sua identificação no contexto de investigação epidemiológica é mais complexa e esta é uma discussão que só está iniciando. Critérios diagnósticos para a SOP após a vida reprodutiva poderão possibilitar estudos das relações da síndrome com suas consequências a longo prazo.

Acumulam-se evidências sobre a influência dos determinantes sociais precoces e cumulativos ao longo da história da vida, tanto para as síndromes metabólicas, incluída a SOP, quanto para as DCV, entretanto os mecanismos pelos quais pessoas de diferentes posições socioeconômicas apresentam distintos modos de adoecer ainda é pouco claro, indicando um longo caminho a percorrer [122, 123].

A SOP é uma condição que pode ser diagnosticada desde o final da adolescência [14, 70], permitindo a intervenção precoce com medidas potencialmente capazes de diminuir os fatores de risco referidos e, possivelmente, também o dano cardiovascular [27, 106]. Entretanto, identificar a SOP em qualquer época da vida poderá significar a oportunidade de prevenção de DCV ou suas complicações numa parcela importante da população feminina.

O diagrama a seguir sumariza os principais aspectos teóricos aqui descritos, organizados de forma temporal. Procura mostrar a interdependência entre a doença reprodutiva e a doença metabólica que compõem a SOP, como forças fundamentais e complementares ao longo da vida dessas mulheres.

Síndrome dos Ovários Policísticos: Uma história de vida



PERGUNTA DE INVESTIGAÇÃO

Como identificar mulheres com a síndrome dos ovários policísticos na faixa etária de ocorrência das suas complicações, de modo compatível com a realização de estudos epidemiológicos?

OBJETIVOS

Objetivo geral

Estudar a síndrome dos ovários policísticos numa perspectiva epidemiológica, possibilitando meios para sua identificação em estudos populacionais.

Objetivos específicos

- Construir e validar um instrumento pictográfico reduzido para a identificação de hirsutismo.
- Propor e avaliar critérios plausíveis para a identificação de mulheres com SOP na pós-menopausa.
- Estudar fatores associados à SOP, estimando a sua prevalência segundo características sociodemográficas, reprodutivas e metabólicas.

ARTIGO 1

**HIRSUTISMO EM ESTUDOS POPULACIONAIS: UM
INSTRUMENTO SIMPLIFICADO.**

INTRODUÇÃO

O hirsutismo é uma condição clínica comum, definida pelo excesso de pelos corporais terminais em áreas dependentes de andrógenos, no corpo feminino [1-3]. Pode estar presente na síndrome dos ovários policísticos (SOP), responsável por 60 a 85% dos casos, na hiperplasia adrenal congênita não clássica (3 a 5%) e na forma idiopática (5 a 10%) [2, 4]. Sua ocorrência está ligada ao excesso de ação androgênica que se manifesta por diversos mecanismos, tais como, aumento da produção de hormônios masculinos ovarianos ou suprarrenais [1], maior atividade enzimática nas unidades pilosebáceas [5, 6], aumento da proporção de andrógenos livres [6] e uso de hormônios exógenos. É a mais frequente manifestação e o critério clínico mais utilizado na identificação de mulheres hiperandrogênicas [7].

Mensurar o excesso de pelos corporais tem sido alvo de grande controvérsia. Há décadas, pesquisadores têm tentado estabelecer um método de quantificação de pelos que resulte em um diagnóstico de hirsutismo mais preciso e capaz de reduzir as variações interobservadores dos métodos subjetivos propostos. Descrito por David Ferriman e John Gallwey em 1961, o sistema de pontuação que leva os seus nomes, originalmente avaliou a quantidade de pelos em onze regiões do corpo [8]. Aperfeiçoado vinte anos após, o escore de Ferriman-Gallwey modificado (FGm) tem sido o método mais comumente utilizado para a identificação do hirsutismo [9]. Consiste na observação da quantidade e distribuição de pelos terminais em nove áreas, incluindo a região supralabial, mento, tórax, abdômen superior e inferior, costas, região sacroilíaca, coxas e braços, pontuadas de 0 a 4, de acordo com a quantidade e densidade crescentes [8]. O somatório desses valores é categorizado segundo pontos de corte variáveis, sendo os mais comumente utilizados de 6 a 8 pontos [10]. A grande aceitação

do escore FGM se deve à facilidade de sua aplicação e ao seu baixo custo. Entretanto, com problemas para a autoaplicação e necessidade de treinamento especializado [11], esse sistema oferece dificuldades operacionais para a utilização em estudos que envolvem um grande número de participantes.

Métodos objetivos de contagem ou pesagem dos pelos têm sido pesquisados para a quantificação dos pelos corporais, no entanto, parecem mais úteis no controle terapêutico do hirsutismo, não recomendados no diagnóstico ou quantificação inicial [12]. Identificar diferenças étnicas constitui outro desafio. Estudo com 915 chinesas, não encontrou qualquer participante hirsuta, segundo os critérios utilizados no ocidente [13]. Por outro lado, estudo populacional realizado no Irã estimou prevalência de 25,6% de mulheres hirsutas [14]. Com populações tão díspares na ocorrência de hirsutismo, parece legítima a busca por métodos e identificação que contemplem essas diferenças e que sejam avaliados localmente [7].

Algumas das áreas androgenicamente sensíveis são reconhecidamente mais associadas à hiperandrogenemia, ao hirsutismo e à SOP do que outras. O queixo, as regiões submandibular, supralabial, superior das coxas, linha média do abdômen e tórax foram identificadas como as áreas mais sensíveis [15]. O aumento de pelos na região supralabial, no mento e na parte inferior do abdômen apresentou maior capacidade preditora de hirsutismo [15, 16]. Dados não publicados de investigação realizada para determinar a prevalência da SOP [17] estimaram que, das nove áreas pesquisadas pelo escore FGM, somente cinco foram associadas ao diagnóstico de hirsutismo e preditoras da síndrome: região supralabial, mento, tórax, abdômen inferior e coxas. Outro estudo mostrou que em regiões mais sensíveis aos andrógenos observou-se forte correlação entre a avaliação clínica e a autoavaliação do hirsutismo [18].

Não existem métodos validados para quantificar pelos corporais em mulheres menopausadas. No entanto, identificar hirsutismo nessas mulheres parece ser importante, em primeiro lugar porque nem todas as mulheres com SOP são diagnosticadas antes da menopausa. Além disso, após a vida reprodutiva podem ocorrer diversas situações relacionadas ao excesso de pelos, como o hirsutismo induzido por obesidade, a hipercose ovariana e os tumores produtores de andrógenos [17, 19]. Mais ainda, os efeitos clínicos do hiperandrogenismo isolado ou no contexto da SOP, nesta fase da vida, podem estar relacionados à aterogênese, resistência insulínica, câncer de mama e doenças cardiovasculares [20-22].

O hirsutismo é um elemento importante para a identificação da SOP, que por sua vez, tem sido fortemente associada à ocorrência de obesidade, diabetes *mellitus* e doença cardiovascular [23]. A pandemia desta tríade tem elevado o interesse da comunidade científica no tema da SOP, havendo necessidade de condições adequadas para a realização de estudos populacionais.

O objetivo deste estudo foi construir e validar questionário reduzido para a identificação de hirsutismo, com viabilidade de uso em investigações científicas, que possa ser utilizado em um grande número de participantes e aplicado por diversos meios disponíveis, dentre eles a internet.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho e população de estudo

Este estudo foi realizado com mulheres participantes do ELSA-Brasil (Estudo Longitudinal da Saúde de Adulto) [24], no Centro de Investigação da Universidade Federal da Bahia (CI-BA), em Salvador, Brasil (Anexo I).

Foi elaborado um questionário reduzido (FGr) de quatro perguntas com o objetivo de ser autoaplicável, tendo como base o escore FGM, com a intenção de avaliar as cinco áreas corporais consideradas mais sensíveis aos andrógenos circulantes, associadas ao hirsutismo e ao diagnóstico da SOP. São elas: a) região supralabial; b) mento e pescoço; c) mamas e face anterior do tórax; d) abdômen inferior e e) coxas. Foram elaborados desenhos que procuraram representar as pontuações de 0 a 4 das referidas regiões, de acordo com a descrição do escore e diagramas publicados em diversos artigos sobre o tema [8, 9, 25]. Pediu-se que as participantes respondessem as perguntas, levando em consideração a situação dos seus pelos quando não estivessem depiladas. Apesar de terem sido acrescentadas ao questionário explicações sobre cada uma das figuras, caso as participantes julgassem necessário, apostou-se na capacidade dos desenhos comunicar suficientemente a informação para permitir as respostas (Anexo II).

Na elaboração das perguntas, foram contempladas duas dimensões do tempo. A primeira sobre o estado atual da quantidade e distribuição dos pelos e a segunda sobre esta situação antes dos 35 anos de idade. O interesse em capturar informações sobre hirsutismo passado refere-se à premissa de que pode haver modificações do padrão quantitativo de pelos ao longo do tempo e, como a faixa etária das participantes na linha de base do ELSA-Brasil era de 35 a 74 anos, com mediana de 51 anos, decidiu-se por

confrontar e analisar respostas sobre os dois momentos da vida, aventando a possibilidade de haver uma relação de dependência entre essas duas variáveis. A idade limiar de 35 anos foi escolhida por esta representar o limite inferior da faixa etária admitida no estudo ELSA-Brasil, sendo, portanto, um passado comum a todas as participantes. Este limite foi também considerado adequado por se referir a uma idade adulta o suficiente para permitir a ação androgênica plena sobre os folículos pilosos [8]. Foi inserida no questionário uma terceira pergunta para refazer as perguntas anteriores de forma equivalente, possibilitando o teste-reteste no mesmo instrumento, evitando a necessidade de reaplicação do questionário[26]. Este recurso foi considerado útil para evitar que o intervalo de tempo entre as duas aplicações do questionário modificasse as respostas e para minimizar tempo e recursos. A última pergunta referiu-se à utilização de depilação definitiva que pudesse justificar mudanças não hormonais no padrão de pelos ao longo do tempo.

Foram realizados pré-testes dos questionários, com mulheres da mesma faixa etária, e estudo piloto do estudo de validação com participantes do ELSA-Brasil, nas mesmas circunstâncias previstas para o trabalho de campo.

As participantes responderam o questionário em salas privativas e, ao terminar, foram examinadas, de forma independente, por uma única pesquisadora com experiência na aplicação do escore FGM, que foi o padrão de referência para a validação das respostas ao teste aplicado.

Análise estatística

Para a análise de consistência interna foi feito o teste-reteste com perguntas iguais formuladas de modos diferentes dentro do mesmo instrumento [26]. Foram confrontadas diferenças entre as pontuações obtidas com as perguntas objetivas,

respondidas com o auxílio de figuras, criando-se nova variável para descrever as mudanças percebidas na quantidade de pelos ao longo do tempo (M) que representa a diferença das pontuações do FGr no tempo atual e antes dos 35 anos ($M = FGr_{atu} - FGr_{ant}$), com a terceira pergunta, mais subjetiva, que pedia para responder sobre o estado atual comparado ao passado. Esta última pergunta tinha alternativas que foram pontuadas de 1 a 5. A esses valores aplicou-se a correlação ranqueada de Spearman e o teste de tendência de grupos ordenados de Cuzick. Com o objetivo de avaliar a confiabilidade da resposta sobre os pelos no passado, foi feita a avaliação gráfica de concordância de Bland-Altman, além da correlação de Spearman entre as pontuações obtidas da quantificação atual e passada. Para diferenças entre as pontuações de mulheres hirsutas ou não hirsutas, utilizou-se o teste de Mann-Whitney.

Utilizou-se regressão linear para identificar em que proporção cada área corporal pesquisada contribuiu para a variabilidade do total de pontos, tanto no FGm, quanto no FGr, através de R^2 , que é o quadrado da correlação entre a pontuação encontrada no teste e no padrão de referência. Para a contribuição de cada área no diagnóstico final de hirsutismo, estimou-se R^2 em modelo de regressão logística.

Para o estudo de validade foram calculadas a sensibilidade, especificidade e percentual de testes corretamente classificados (acurácia), com os diversos pontos de corte sugeridos pela curva *ROC* (*Receiver Operating Characteristic*), além do cálculo da área sob a curva, que mostrou o desempenho global do teste. Para definição do valor do ponto de corte a ser escolhido para o novo instrumento, foram estimados os limites que maximizaram a sensibilidade e especificidade. Estas análises foram feitas utilizando os pontos de corte mais comumente utilizados no escore FGm [10].

Com a utilização da metodologia proposta por Bland-Altman, procurou-se avaliar a concordância entre os pares de medidas (FGm x FGr; FGr atual x FGr

anterior), através da visualização gráfica construída a partir da dispersão da diferença e média de pares das duas medidas. Nestes gráficos é possível visualizar o viés (o quanto as diferenças se afastam do zero) e o erro (a dispersão dos pontos das diferenças ao redor da média), além de *outliers* e tendências [27, 28].

Para todas as análises foi utilizado o programa Stata, versão 10.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Aspectos éticos

Este estudo foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

RESULTADOS

O questionário foi respondido por 90 mulheres com 5,3% de recusas. Participaram do estudo mulheres entre 35 e 72 anos (mediana 50,5 anos) e dentre elas, 78,7% referiram-se pretas e pardas. Um terço das participantes tinha até o ensino médio completo, mas 38,1% referiram ter feito algum tipo de pós-graduação (Tabela 1).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as médias de pontuação obtidas no escore FGm e em FGGr quanto à idade, raça/cor da pele, escolaridade, número de gestações, padrão menstrual, história de infertilidade, diagnóstico prévio de SOP e menopausa. As diferenças encontradas quanto ao índice de massa corpórea (IMC) tiveram significância estatística limítrofe ($p=0,06$ e $p=0,05$, respectivamente) (Tabela 1).

Para a análise do desempenho do teste foram cogitados os três dos pontos de corte mais utilizados para estudos sobre hirsutismo (≥ 6 , ≥ 7 e ≥ 8). Análises das curvas ROC mostraram que tanto para o teste que avalia à situação atual de pelos (FGGr_{atu}) quanto em relação aos pelos do passado (FGGr_{ant}) o limite de 5 pontos ou mais representou um bom percentual de acertos, com sensibilidades e especificidades bastante satisfatórias. O melhor desempenho do teste ocorreu quando se estimou a área sob a curva ROC utilizando o ponto de corte do FGm ≥ 6 em ambas as dimensões do tempo estudadas (Tabela 2).

Na análise por regressão linear simples, observou-se que, quatro entre as cinco áreas utilizadas no teste puderam melhor predizer a pontuação total no FGm, já que o tórax apresentou capacidade de predição abaixo do esperado. Assim, estimou-se que regiões como coxas, supralabial e queixo foram aquelas que mais influenciaram o escore total do FGGr. Na análise simultânea por regressão linear múltipla, todas as áreas

do FGr puderam juntas prever a pontuação total do FGM em 97% (Tabela 3). Quando a região do tórax foi excluída da análise, o cálculo da área sob a curva *ROC* resultou em desempenho global do teste de 0,9364 e acurácia de 90%, superiores ao do instrumento proposto com cinco áreas, a despeito de pequena queda na predição da pontuação total do FGM (R^2 ajustado = 93%).

Considerando o hirsutismo identificado pelo FGM como variável dependente do modelo de regressão, para todos os pontos de corte estudados, as cinco áreas que mais contribuíram para prever este diagnóstico foram, em ordem decrescente, a região supralabial, as coxas, o queixo, o abdômen inferior e a região sacro-ilíaca. Mais uma vez, observou-se que entre elas estavam quatro das áreas que fazem parte do teste proposto (FGr). As três regiões do corpo que mais contribuíram para o hirsutismo identificado pelo FGr, com pontos de corte ≥ 4 e ≥ 5 foram, também em ordem decrescente, região supralabial, coxas e abdômen inferior, diferindo do ponto de corte ≥ 6 que substitui esta última área pelo queixo (Tabela 3).

Ao comparar as pontuações do FGr nas duas dimensões do tempo, atual e antes dos 35 anos, observou-se um coeficiente de correlação de Spearman forte e positivo ($r=0,82$) com significância estatística ($p=0,000$), o que mostra que à medida que o escore atual se modifica, a pontuação anterior aos 35 anos também muda, linearmente e na mesma direção. A avaliação gráfica por *box plot* demonstra que tanto o escore atual quanto o anterior aos 35 anos são diferentes entre si, quando comparados entre mulheres hirsutas e não hirsutas segundo o FGM em todos os pontos de corte estudados, com testes de Mann-Whitney que mostram diferenças estatisticamente significantes nas medianas de pontuação (Figura 1).

Quando foram consideradas as pontuações do FGr em relação às cinco áreas correspondentes, pontuadas pelo padrão de referência (FGm), evidenciou-se que continuaram fortemente correlacionadas ($r=0,84$; $p=0,000$).

Ao correlacionar esta diferença (M) com o valor atribuído às respostas do estado atual comparado ao passado, representado na terceira pergunta do questionário, foi encontrada correlação ranqueada de Spearman positiva e com significância estatística ($r=0,49$; $p=0,000$). Houve também tendência claramente positiva de aumento na percepção de pelos, na medida do aumento da diferença entre as pontuações das duas dimensões de tempo consideradas ($p=0,000$). A nova variável M teve a sensibilidade de 95,2% (IC 95%: 90,8% - 99,6%) e especificidade de 72,5% (IC 95%: 63,2% - 81,7%) para identificar a percepção de mudança de quantidade de pelos ao longo do tempo manifesta na terceira pergunta do questionário.

Através do método de Bland-Altman para avaliar a concordância entre o FGr e o FGm, pôde-se identificar que a diferença média entre eles foi de 0,966 (IC 95%: 0,612 - 1,321) e que os limites de concordância em 95% foram -2,4 e 4,3. O teste de Pitman estimou $r=0,12$ e $p=0,28$. A Figura 2 mostra que essas medidas têm forte correlação, com coeficiente de correlação de 0,84 ($p=0,00$) e com boa concordância observada no gráfico, pois apresentam viés próximo de zero e sem significância estatística. Comportamento similar foi observado entre a pontuação atual (FGr_{atu}) e a anterior (FGr_{ant}) com $r=0,06$ e $p=0,59$, também com forte correlação de 0,82 ($p=0,00$). Encontrou-se diferença média de 0,61 (IC 95% 0,27 - 0,95), um pouco acima de meio ponto e limites de concordância entre -2,7 e 4,0 (Figura 2).

A maior proporção de aumento na quantidade de pelos ao longo do tempo, ocorreu nas áreas supralabial e queixo, enquanto a diminuição ocorreu nas áreas infraumbilical e coxas (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Este artigo apresenta um instrumento reduzido para a identificação de hirsutismo, útil para a investigação científica, particularmente em estudos populacionais. Quando comparado com o padrão de referência, o instrumento aqui apresentado mostrou sensibilidades e especificidades altas em todos os pontos de corte estudados, um bom teste-reteste e a facilidade de ser autoaplicado e adaptável a ferramentas de pesquisa on-line.

Baseado no escore mais comumente utilizado, a simplificação do teste consistiu na redução do número de áreas estudadas e na autoaplicação, respaldada em desenhos coloridos e autoexplicativos, que puderam facilitar a compreensão e decisão sobre a pontuação escolhida para cada região corporal.

O desempenho do teste

A melhor avaliação da validade deste instrumento ocorreu com a combinação dos pontos de corte do padrão de referência e do teste em ≥ 6 e ≥ 5 , respectivamente, resultando na sensibilidade de 85% e especificidade de 90%, valor preditivo positivo de 70,8% e valor preditivo negativo de 95,5%, além da maior proporção de testes corretamente classificados. Foi também neste ponto de corte do FGm que se obteve o melhor desempenho global do teste. Esses indicadores de validade foram superiores aos de um estudo norteamericano que propôs um teste simplificado, pontuando somente uma de duas áreas corporais, o queixo ou o abdômen inferior [12, 29]. Os resultados obtidos no instrumento aqui apresentado mostraram-se vantajosos quando comparados aos de estudos mais recentes que também propuseram testes simplificados. Um deles testando apenas três áreas [30] e outro estudando também três regiões, mas com o ponto

de corte ≥ 2 [7]. Este último, por ter sido realizado exclusivamente em chinesas, que apresentam baixíssima prevalência de hirsutismo quando, comparadas a mulheres de outros países, provavelmente terá sua aplicação restrita a essa população [7, 17, 31, 32].

O desafio de identificar partes que representam o todo

A heterogeneidade de padrões de distribuição de pelos implica a multiplicidade de combinações entre as regiões sensíveis. As mulheres podem apresentar excesso de pelos em uma, duas ou várias dessas áreas, o que determina fenótipos diversos e, obriga a inclusão do exame de várias regiões do corpo em escores que quantificam o hirsutismo. No presente estudo foram utilizadas cinco áreas, as quais também foram bem avaliadas em escores propostos por outros dois autores, com achados consistentes com aqueles por eles encontrados [3, 33]. No estudo atual, aspecto importante merece ser pontuado: das cinco áreas estudadas, quatro mostraram grande capacidade de prever o escore total (supralabial, queixo, infraumbilical e coxa), tanto do padrão de referência quanto do instrumento proposto, enquanto que uma (tórax) contribuiu de forma bastante modesta para o escore total, dados que são consistentes com os achados de outros autores [34]. Considerando somente essas quatro áreas, para o mesmo ponto de corte, obteve-se um maior número de testes corretamente classificados.

Marcas do passado no presente

Este questionário foi testado em mulheres entre 35 e 72 anos, independentemente do seu status hormonal. Em decorrência disso, sentiu-se a necessidade da introdução de uma pergunta sobre a quantificação de pelos anteriores a esta idade, período de maior plenitude de expressão dos pelos corporais [3, 16]. A resposta a essa pergunta apresentou altos índices de correlação e predição em relação

aos pelos atuais, verificados pelo padrão de referência. Com este achado, podemos considerar que a quantidade de pelos informada no presente não é uma variável independente e que, ao quantificar os pelos atuais, obtemos informações sobre pelos do passado. Esta informação pode ser relevante na identificação de mulheres que foram expostas ao estado hiperandrogênico por período de tempo considerável, com todas as implicações cardiometabólicas que podem advir deste ambiente hormonal [35, 36]. Dados deste estudo permitem dizer que, com o passar do tempo, as mulheres ganham pelos na face e perdem nas coxas. Este achado é consistente com a constatação de outros autores que indicam que o crescimento de pelos é altamente dependente da idade, especialmente na face [8, 16]. Poder-se-ia imaginar que, de modo semelhante aos homens, mulheres podem desenvolver sua sensibilidade androgênica, fisiológica ou não, ao longo do tempo, no sentido caudal-cefálico, com o crescimento de pelos inicialmente nas pernas, coxas e abdômen, seguindo em direção à face, culminando no escalpe, onde a ação androgênica se dá com a queda dos cabelos [5].

Em relação aos achados aqui reportados, algumas observações devem ser feitas. Ao se incluir no questionário uma pergunta sobre a situação de pelos no passado, algumas vezes ocorrido há muitos anos, na dependência da idade da participante, introduziu-se a possibilidade de respostas que não puderam ser verificadas através do padrão de referência. Procurou-se resolver este problema, avaliando-se a correlação entre o padrão de referência e as respostas atuais e dessas com as respostas passadas, o que demonstrou resultados positivos. Um estudo mostrou que mulheres hirsutas tendem a avaliar excessivamente sua quantidade de pelos, o que não foi confirmado no presente estudo [18]. Torna-se importante salientar que estes achados referem-se à população de trabalhadoras universitárias de Salvador, Brasil. Estas mulheres apresentam perfil peculiar de raça/cor da pele, em comparação aos outros centros participantes do ELSA-

Brasil, com uma contribuição majoritária de pretas e pardas na composição da amostra [24] e maior nível de educação em relação à população geral, aspectos que podem ter impacto na prevalência de alterações hiperandrogênicas [17, 37].

Autoaplicação: uma característica desejável para o uso em larga escala.

A autoaplicação, um dos principais objetivos deste instrumento, mostrou-se um atributo confiável, o que pôde ser evidenciado pela forte correlação apresentada entre o teste e o padrão de referência, além dos níveis de concordância entre ambos, que foi três vezes maior do que o descrito na literatura [38]. Ainda em relação à pontuação autoatribuída e a obtida por clínicos, outro autor encontrou correlação bastante inferior à dos dados aqui apresentados, mesmo quando foram consideradas as áreas mais sensíveis aos andrógenos [18].

Na avaliação de concordância entre o teste e padrão de referência, observou-se aspecto que merece ser considerado. A diferença entre as duas medidas pode representar um erro sistemático, que talvez reflita o fato de FGm estabelecer o escore pontuando nove áreas corporais, enquanto que o teste (FGr) mede apenas cinco dessas áreas. É razoável pensar que dois métodos que têm espectros de medidas possíveis diferentes (FGm: 0-36; FGr: 0-20) apresentem escores diferentes, sendo plausível $FGm > FGr$. A diferença de 0,966 aqui demonstrada, representa aproximadamente um ponto e parece ser aceitável do ponto de vista da classificação entre hirsutas e não hirsutas.

Os resultados do presente estudo permitem afirmar que este instrumento apresenta melhor desempenho utilizando apenas as quatro áreas mais bem avaliadas (supralabial, queixo, infraumbilical e coxas) do que as cinco regiões do corpo originalmente propostas. Desta forma, constitui-se numa importante contribuição para a investigação científica, não somente do hirsutismo, mas principalmente da SOP,

oferecendo mecanismo de operacionalização em larga escala de uma variável que é tão importante na sua identificação, quanto desafiadora na sua obtenção. Apresenta vantagens como a da autoaplicação, de ser apropriado para mulheres antes e após a menopausa e de ter apresentado boas estimativas de validade. Sendo o hirsutismo elemento constituinte do diagnóstico da SOP, identificá-lo em idades mais avançadas poderá permitir que estudos de sua associação com as doenças cardiovasculares sejam feitos na faixa etária preferencial de ocorrência deste desfecho. Neste sentido, este instrumento poderá contribuir para o avanço no conhecimento da SOP e de suas consequências, condição que acomete uma proporção significativa de mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cebeci F, Onsun N, Mert M: **Insulin resistance in women with hirsutism.** *Archives of medical science : AMS* 2012, **8**(2):342-346.
2. Escobar-Morreale HF: **Diagnosis and management of hirsutism.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2010, **1205**:166-174.
3. Hassa H, Tanir HM, Yildirim A, Senses T, Eskalen M, Mutlu FS: **The hirsutism scoring system should be population specific.** *Fertility and sterility* 2005, **84**(3):778-780.
4. Azziz R, Sanchez LA, Knochenhauer ES, Moran C, Lazenby J, Stephens KC, Taylor K, Boots LR: **Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, **89**(2):453-462.
5. Rosenfield RL: **Pilosebaceous Physiology in Relation to hirsutism and acne.** *Clin Endocrinol Metab* 1986, **15**(2):22.
6. Papanicolaou R, Dunaif A: **The Hirsute woman: challenges in evaluation and management.** *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists* 2011, **17**(5):807-818.
7. Li R, Qiao J, Yang D, Li S, Lu S, Wu X, Wei Z: **Epidemiology of hirsutism among women of reproductive age in the community: a simplified scoring system.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2012, **163**(2):165-169.
8. Ferriman D, Gallwey JD: **Clinical assessment of body hair growth in women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1961, **21**:8.

9. Hatch R, Rosenfield RL, Kim MH, Tredway D: **Hirsutism - implications, etiology, and management.** *The American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1981, **140**(7):16.
10. Yildiz BO: **Diagnosis of hyperandrogenism: clinical criteria.** *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2006, **20**(2):167-176.
11. Wild RA VS, Beebe L, Whitsett T, Owen W: **Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(7):4112-4114.
12. Yildiz BO, Bolour S, Woods K, Moore A, Azziz R: **Visually scoring hirsutism.** *Human reproduction update* 2010, **16**(1):51-64.
13. Chen X YD, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y: **Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008, **139**(1):59-64.
14. Tehrani FR RH, Azizi F: **The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011, **9**:144.
15. Redmond GP: **Androgenic disorders of women - diagnostic and therapeutic.** *Amer J Med* 1995, **98**(suppl 1A):10.
16. Lunde O, Grottum P: **Body hair growth in women: normal or hirsute.** *American Journal of Physical Anthropology* 1984, **64**:7.
17. Gabrielli L, Aquino EM: **Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2012, **10**.

18. Espinos JJ, Calaf J, Estadella J, Checa MA: **Hirsutism scoring in polycystic ovary syndrome: concordance between clinicians' and patients' self-scoring.** *Fertility and sterility* 2010, **94**(7):2815-2816.
19. Rothman MS, Wierman ME: **How should postmenopausal androgen excess be evaluated?** *Clinical endocrinology* 2011, **75**(2):160-164.
20. Shaw LJ, Merz CNB, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-DeHoff RMB, Johnson D *et al*: **Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(4):1276-1284.
21. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Roddam AW, Helzlsouer KJ, Alberg AJ, Rollison DE, Dorgan JF, Brinton LA, Overvad K *et al*: **Circulating sex hormones and breast cancer risk factors in postmenopausal women: reanalysis of 13 studies.** *British journal of cancer* 2011, **105**(5):709-722.
22. Diamanti-Kandarakis E, Lambrinoudaki I, Economou F, Christou M, Piperi C, Papavassiliou AG, Creatsas G: **Androgens associated with advanced glycation end-products in postmenopausal women.** *Menopause* 2010, **17**(6):1182-1187.
23. Mani H, Levy MJ, Davies MJ, Morris DH, Gray LJ, Bankart J, Blackledge H, Khunti K, Howlett TA: **Diabetes and cardiovascular events in women with polycystic ovary syndrome: a 20-year retrospective cohort study.** *Clinical endocrinology* 2013, **78**(6):926-934.
24. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA *et al*: **Brazilian Longitudinal**

- Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design.** *American journal of epidemiology* 2012, **175**(4):315-324.
25. Rosenfield RL: **Hirsutism.** *The New England Journal of Medicine* 2005, **353**:11.
26. McDowell I: **The Theoretical and Technical Foundations of Health Measurement.** In: *Measuring Health: A Guide to Rating Scales and Questionnaires.* Edited by Press Oxford University, 3rd edn. New York: Oxford University Press, Inc. ; 2006.
27. Bland JM, Altman DG: **Measuring agreement in method comparison studies.** *Statistical Methods in Medical Research* 1999, **8**:26.
28. Hirakata VC, SA: **Análise de concordância entre métodos Bland-Altman.** *Revista do Hospital de Clínicas de Porto Alegre* 2009, **29**(3):8.
29. Knochenhauer ES, Hines G, Conway-Myers BA, Azziz R: **Examination of the chin or lower abdomen only for the prediction of hirsutism.** *Fertility and sterility* 2000, **74**(5):4.
30. Cook H, Brennan K, Azziz R: **Reanalyzing the modified Ferriman-Gallwey score: is there a simpler method for assessing the extent of hirsutism?** *Fertility and sterility* 2011, **96**(5):1266-1270 e1261.
31. Tehrani FR, Rashidi H, Azizi F: **The prevalence of idiopathic hirsutism and polycystic ovary syndrome in the Tehran Lipid and Glucose Study.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011, **9**:144.
32. Zhao J-L, Chen Z-J, Shi Y-H, Geng L, Ma Z-X, Li Y, Tang R: **Investigation of body hair assessment of Chinese women in Shandong region and its preliminary application in polycystic ovary syndrome patients.** *Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology* 2007, **42**:5.

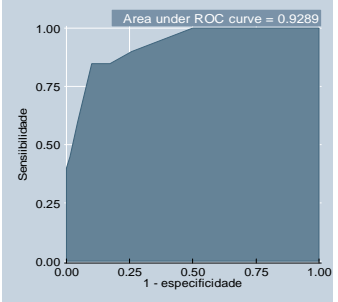
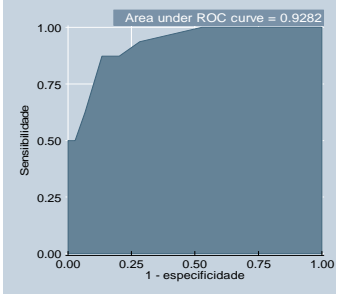
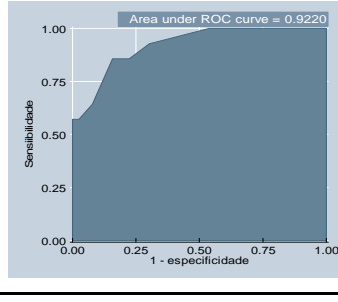
33. Moncada-Lorenzo E: **Familial Study of Hirsutism**. *The Journal of Clinical endocrinology and Metabolism* 1970, **31**(5):9.
34. Api M, Badoglu B, Akca A, Api O, Gorgen H, Cetin A: **Interobserver variability of modified Ferriman-Gallwey hirsutism score in a Turkish population**. *Archives of gynecology and obstetrics* 2009, **279**(4):473-479.
35. Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine: **The evaluation and treatment of androgen excess**. *Fertility and sterility* 2004, **82** Suppl 1:S173-180.
36. Cakir E, Dogan M, Topaloglu O, Ozbek M, Cakal E, Vural MG, Yeter E, Delibasi T: **Subclinical atherosclerosis and hyperandrogenemia are independent risk factors for increased epicardial fat thickness in patients with PCOS and idiopathic hirsutism**. *Atherosclerosis* 2012.
37. Merkin SS, Azziz R, Seeman T, Calderon-Margalit R, Daviglus M, Kiefe C, Matthews K, Sternfeld B, Siscovick D: **Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome**. *J Womens Health (Larchmt)* 2011, **20**(3):413-419.
38. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W: **Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome**. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(7):4112-4114.

Tabela 1 - Características sociodemográficas, reprodutivas e antropométricas da amostra de participantes do estudo de validação do questionário de hirsutismo, de acordo com o escore de Ferriman-Gallwey (FGm) e o teste proposto (FGr) (n=90). Salvador, Brasil, 2010

| Variáveis | n (%) | FGm Média (DP) | FGr Média (DP) |
|--|-----------|-------------------|-------------------|
| Idade (anos) | | | |
| 35 - 44 | 19 (21,1) | 5,47 (5,8) | 4,26 (4,3) |
| 45 - 54 | 49 (43,3) | 3,54 (2,4) | 2,64 (2,5) |
| 55 + | 32 (35,6) | 3,53 (2,9) | 2,41 (2,5) |
| <i>t de Student</i> ^a | | 0,42 | 0,25 |
| Raça/cor | | | |
| Negras | 48 (78,7) | 3,63 (3,0) | 2,50 (7,7) |
| Não negras | 13 (21,3) | 3,23 (2,7) | 2,69 (2,8) |
| <i>t de Student</i> | | 0,67 | 0,82 |
| Escolaridade (anos) | | | |
| <=11 anos | 28 (33,3) | 3,79 (2,9) | 2,71 (2,7) |
| >11 anos | 56 (66,7) | 3,89 (3,9) | 2,91 (3,1) |
| <i>t de Student</i> | | 0,90 | 0,78 |
| Número de gestações | | | |
| 0-2 | 43 (51,8) | 3,88 (2,9) | 3,14 (3,0) |
| 2+ | 40 (48,2) | 3,18 (2,5) | 2,13 (1,9) |
| <i>t de Student</i> | | 0,24 | 0,07 |
| Disfunção menstrual^b | | | |
| Não | 70 (84,3) | 3,83 (3,6) | 2,86 (3,1) |
| Sim | 13 (15,7) | 3,62 (3,2) | 2,62 (2,5) |
| <i>t de Student</i> | | 0,84 | 0,78 |
| História de infertilidade^c | | | |
| Não | 67 (79,8) | 3,78 (3,7) | 2,70 (2,9) |
| Sim | 17 (20,2) | 3,82 (2,9) | 3,24 (3,1) |
| <i>t de Student</i> | | 0,96 | 0,51 |
| Diagnóstico da SOP^d | | | |
| Não | 77 (91,7) | 3,68 (3,6) | 2,69 (2,9) |
| Sim | 7 (8,3) | 5,00 (3,2) | 4,14 (3,1) |
| <i>t de Student</i> | | 0,34 | 0,22 |
| Menopausa | | | |
| Não | 55 (65,5) | 3,68 (3,5) | 2,62 (2,5) |
| Sim | 29 (34,5) | 4,21 (4,7) | 3,17 (3,7) |
| <i>t de Student</i> | | 0,43 | 0,42 |
| Índice de massa corpórea^e | | | |
| <25 | 40 (48,2) | 3,05 (2,14) | 2,08 (1,8) |
| ≥ 25 | 43 (51,8) | 4,49 (4,4) | 3,42 (3,7) |
| <i>t de Student</i> | | 0,06 | 0,05 |

Teste t comparando <55 anos e ≥ 55; ^b Intervalos menstruais considerados adequados quando ≥ 25 dias e < 35 dias; ^c Um ano ou mais de exposição à gravidez sem sucesso; ^d História de diagnóstico médico da síndrome dos ovários policísticos; ^e IMC = Peso (kg)/Altura (m)².

Tabela 2 - Desempenho geral do teste FGr^a com diversos pontos de corte do escore de Ferriman-Gallwey modificado (FGm)^b e análise das curvas ROC^c correspondentes, no estudo de validação do questionário de hirsutismo, (n=90). Salvador, Brasil, 2010.

| Pontos de corte | Sensibilidade (%) | Especificidade (%) | Acurácia (%) | Área sob a curva ROC (IC) |
|-----------------------------|-------------------|--------------------|--------------|--|
| Ponto de corte FGm ≥ 6 | | | | 0,929 (0,871 - 0,987) |
| ≥ 4 | 85,0 | 82,9 | 83,3 |  |
| ≥ 5 | 85,0 | 90,0 | 88,9 | |
| ≥ 6 | 60,0 | 95,7 | 87,8 | |
| Ponto de corte FGm ≥ 7 | | | | 0,928 (0,867 - 0,990) |
| ≥ 4 | 87,5 | 79,7 | 81,1 |  |
| ≥ 5 | 87,5 | 86,5 | 86,7 | |
| ≥ 6 | 62,5 | 93,2 | 87,8 | |
| Ponto de corte FGm ≥ 8 | | | | 0,922 (0,851 - 0,993) |
| ≥ 3 | 92,7 | 69,7 | 73,3 |  |
| ≥ 4 | 85,7 | 77,6 | 78,9 | |
| ≥ 5 | 85,7 | 84,2 | 84,4 | |
| ≥ 6 | 64,3 | 92,1 | 87,8 | |

^a Teste proposto que pontua 5 áreas corporais; ^b Padrão de referência; ^c Receiver operating characteristic

Tabela 3 - Proporção de variabilidade da habilidade de cada área corporal predizer a pontuação total e o diagnóstico de hirsutismo nos diversos pontos de corte do escore de Ferriman-Gallwey completo (FGm) e reduzido (FGr) (n=90). Salvador, Brasil, 2010.

| Áreas do corpo | Pontuação total | | Hirsutismo (FGm) | | | Hirsutismo (FGr) | | |
|-----------------|------------------------------|------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|
| | FGm <i>R</i> ² | FGr <i>R</i> ² | FGm ≥ 6 <i>R</i> ² | FGm ≥ 7 <i>R</i> ² | FGm ≥ 8 <i>R</i> ² | FGr ≥ 4 <i>R</i> ² | FGr ≥ 5 <i>R</i> ² | FGr ≥ 6 <i>R</i> ² |
| Coxas | 0,55 | 0,56 | 0,38 | 0,43 | 0,33 | 0,39 | 0,36 | 0,36 |
| Supralabial | 0,53 | 0,62 | 0,48 | 0,56 | 0,50 | 0,45 | 0,44 | 0,44 |
| Queixo | 0,51 | 0,38 | 0,26 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,20 | 0,28 |
| Infraumbilical | 0,44 | 0,34 | 0,23 | 0,17 | 0,22 | 0,23 | 0,27 | 0,10 |
| Supraumbilical | 0,41 | — | 0,11 | 0,14 | 0,17 | — | — | — |
| Costas superior | 0,36 | — | 0,04 | 0,05 | 0,06 | — | — | — |
| Costas inferior | 0,31 | — | 0,17 | 0,24 | 0,21 | — | — | — |
| Tórax | 0,25 | 0,29 | 0,08 | 0,04 | 0,07 | 0,22 | 0,21 | 0,21 |
| Braços | 0,15 | — | 0,05 | 0,07 | 0,08 | — | — | — |
| FGr | 0,97 | — | 0,65* | 0,68* | 0,63* | — | — | — |

* *R*² ajustado

Tabela 4. Proporção de mudança na quantidade de pelos de antes dos 35 anos para o presente, de acordo com a área estudada, segundo as respostas das participantes. (n=90). Salvador, Brasil, 2010.

| | Supralabial (%) | Queixo (%) | Tórax (%) | Abdômen inferior (%) | Coxas (%) |
|------------------|--------------------|---------------|--------------|-------------------------|--------------|
| Menos pelos | 5,6 | 0,0 | 8,9 | 10,0 | 7,8 |
| Mesma quantidade | 66,7 | 72,2 | 82,2 | 80,0 | 85,6 |
| Mais pelos | 27,8 | 27,8 | 8,9 | 10,0 | 6,7 |

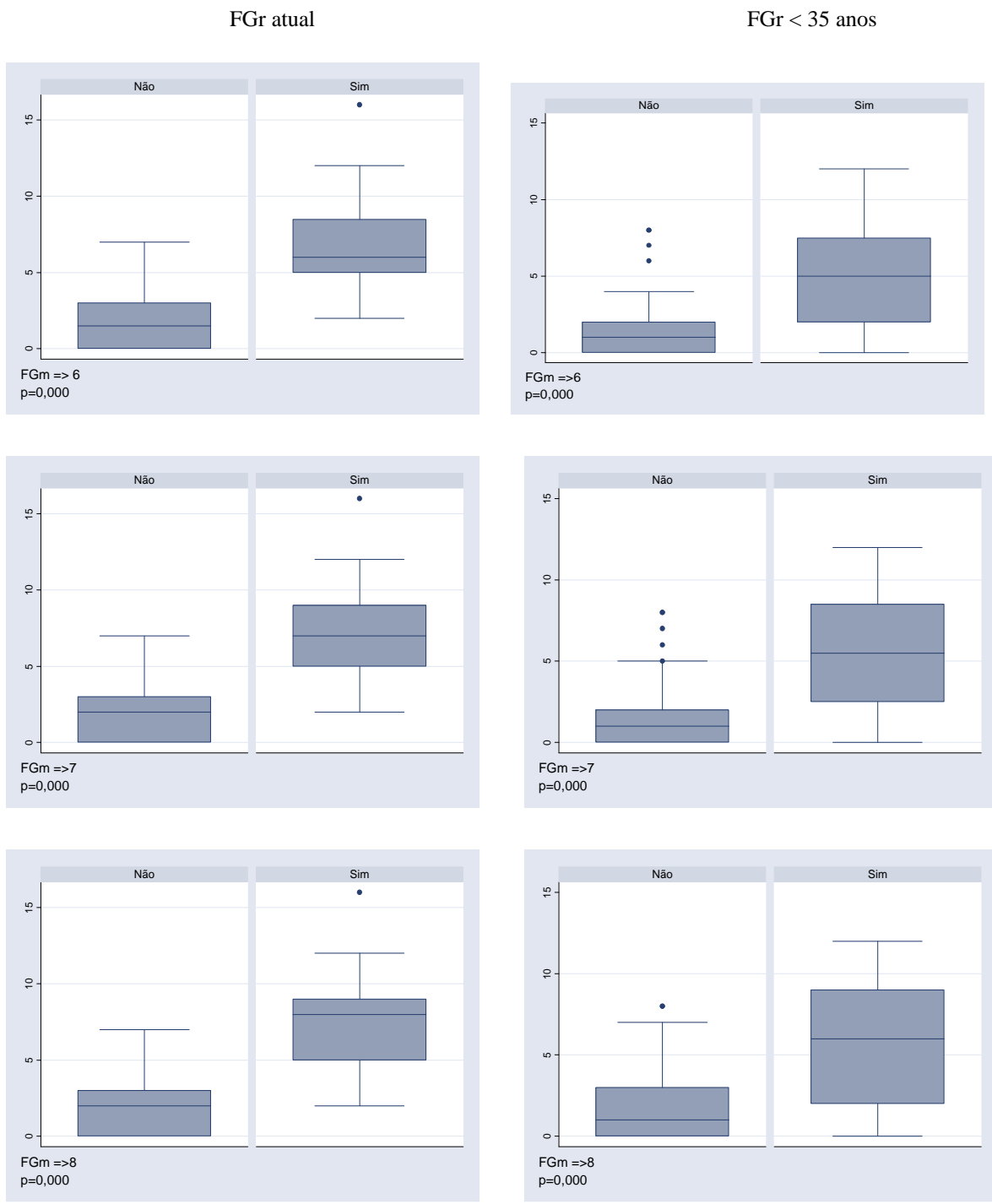


Figura 1 – Pontuações do teste (FGr) atual e anterior aos 35 anos em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil hirsutas e não hirsutas, segundo o escore de Ferriman-Gallwey (FGm) em diversos pontos de corte.

Figura 2 – Estudos gráficos de dispersão e de Bland-Altman entre o teste reduzido proposto (FGr) e o escore de Ferriman-Gallwey modificado (FGm) e comparando o teste reduzido proposto (FGr) atual e antes dos 35 anos.

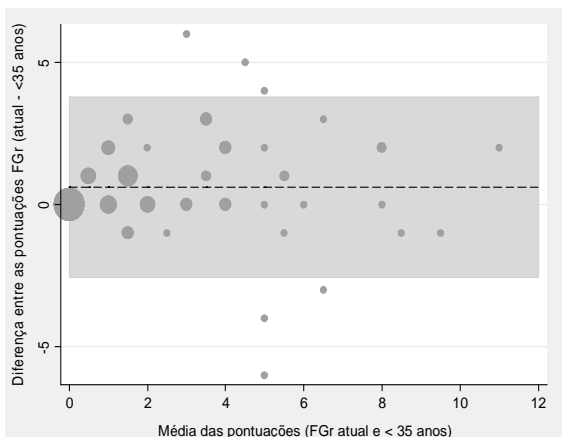
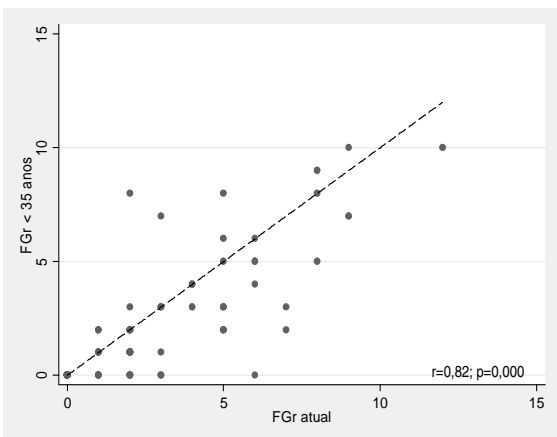
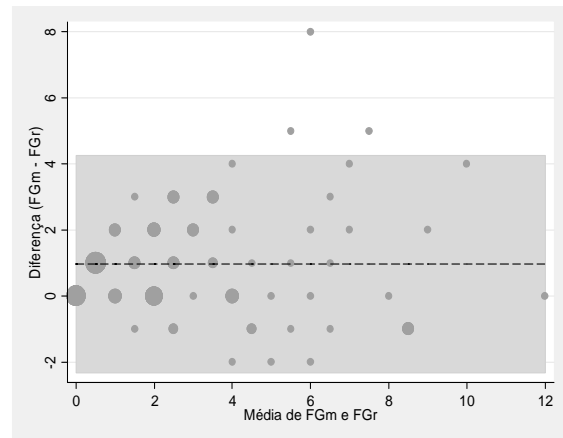
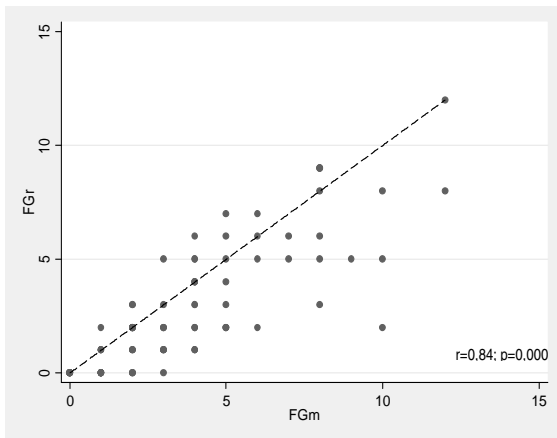


Diagrama de dispersão com linha de igualdade

Gráfico de Bland-Altman

ARTIGO 2

IDENTIFICAÇÃO DE MULHERES COM A SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS APÓS A MENOPAUSA: UM DESAFIO NECESSÁRIO.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é conhecida como a endocrinopatia mais frequente na idade reprodutiva e sua prevalência varia entre 2 e 15% [1-3]. É caracterizada por oligoovulação, hiperandrogenismo e aspecto policístico dos ovários. Fortemente associada com obesidade e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), sua relação com dislipidemia e hipertensão arterial é positiva, porém menos intensa. A síndrome tem sido associada com diversos fatores de risco cardiovascular [4] e com a doença vascular subclínica [5, 6]. Apesar disso, não tem sido fácil demonstrar o aumento da ocorrência de eventos cardiovasculares nessas mulheres e, para explicar este aparente paradoxo, várias hipóteses têm sido aventadas. Em primeiro lugar, estes eventos costumam ocorrer após a menopausa, momento em que identificar a SOP não é tarefa simples. A cessação das menstruações, a atenuação do hiperandrogenismo e do aspecto policístico dos ovários, além da inexistência de padrões validados e estabelecidos para os níveis séricos de testosterona ou para a quantificação de pelos em mulheres menopausadas, dificultam sobremaneira o diagnóstico da síndrome nesta fase da vida [4, 7]. Em segundo lugar, o abrandamento da síndrome nos últimos anos da vida reprodutiva, observação frequente nos ambulatórios e referida na literatura, poderia contribuir para a redução do risco cardiovascular dessas mulheres [8]. A retomada de menstruações regulares e fertilidade após os 35 anos não é infrequente, às vezes acompanhada da atenuação do hiperandrogenismo [9, 10]. Uma terceira explicação poderia ser a existência de fator protetor inerente a essas mulheres [7, 11, 12], que possa se contrapor aos indicadores de risco associados à esta condição, já tão bem documentados. Entretanto, estudos têm demonstrado que alguns aspectos da síndrome permanecem após a menopausa. A hiperandrogenemia evidenciada por níveis séricos elevados de testosterona ou ovários

de morfologia policística despontam como marcadores de risco ou de maior extensão de doença coronariana [13-15]. Níveis mais elevados de testosterona costumam ocorrer em mulheres menopausadas com SOP que mantêm ovários de aspecto policístico [16].

Até onde se pôde verificar, apenas um estudo de prevalência da SOP na menopausa foi encontrado [7]. Nele, estimou-se a ocorrência de 6,7% da SOP, numa pequena amostra de mulheres atendidas de forma consecutiva em ambulatório para mulheres menopausadas, utilizando-se os critérios de Rotterdam, que são recomendados para mulheres em idade reprodutiva [4]. Na tentativa de evitar os critérios diagnósticos que são específicos para mulheres mais jovens e com o objetivo de incorporar características relacionadas à fisiopatologia da síndrome ao diagnóstico, um grupo de pesquisadores propôs e vem utilizando o que chamam de “fenótipo putativo” para a SOP na menopausa, encontrando associação entre alguns elementos deste fenótipo com a doença cardiovascular prevalente e com determinado perfil hormonal esperado em mulheres com SOP [17-19].

Para mulheres em idade reprodutiva, a Androgen Excess Society se posiciona favorável à definição da SOP que inclui o hiperandrogenismo como componente básico para o diagnóstico [20]. Os fenótipos sugeridos por este grupo de pesquisadores combinam o excesso androgênico com a disfunção menstrual e a morfologia policística ovariana, entendendo que “o diagnóstico da síndrome deve potencialmente sinalizar o aumento do risco de resistência insulínica (RI) e anormalidades metabólicas que dele resultam” (livre tradução da autora). Os que se opõem à obrigatoriedade do hiperandrogenismo nos critérios diagnósticos argumentam que fenótipos sem este componente, igualmente, podem predispor à RI e suas consequências [21, 22]. A RI, ainda que não obrigatória nas definições de SOP para a idade reprodutiva, além de

elemento fisiopatológico importante, tem sido cogitada quando fenótipos para a identificação da síndrome são propostos [18].

Enquanto estudos longitudinais de longa duração acompanhando mulheres com SOP, identificadas por critérios aceitos por grande parte de médicos e pesquisadores não forem realizados [23], a estimação do risco de eventos cardiovasculares nessas mulheres só será possível com a identificação de critérios diagnósticos adequados para esta fase da vida. Cabe salientar que nem todas as mulheres com SOP são diagnosticadas na vida reprodutiva [24, 25] e que identificá-las em qualquer fase da vida poderá significar a percepção dos riscos aos quais estão submetidas, tornando possíveis recomendações específicas e intervenções na assistência, com consequências prognósticas [4].

O objetivo deste estudo foi propor e validar critérios plausíveis para a identificação de mulheres com SOP após a menopausa, que possam ser utilizados no contexto de investigações epidemiológicas.

METODOLOGIA

População de estudo

Este estudo foi realizado em mulheres voluntárias, funcionárias da Universidade Federal da Bahia, um dos centros do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) [26] (Anexo I). O ELSA-Brasil tem como desfechos principais o DM2 e as doenças cardiovasculares (DCV), no entanto constitui-se numa grande plataforma de pesquisa que alberga excepcional quantidade de variáveis capazes de ensejar a realização de investigações sobre temas variados.

Crítérios propostos

Foram propostos critérios com base na premissa de que as manifestações androgênicas e as disfunções menstruais constituem-se elementos essenciais para o diagnóstico da síndrome, acrescida da importância fisiopatológica da resistência insulínica, componente este que se espera frequente em mulheres com SOP na faixa etária de interesse e que as predispõe às anormalidades cardiometabólicas. Sugeriu-se então que a SOP seria identificada em todas as participantes menopausadas do estudo que apresentassem dois dos três seguintes aspectos: a) hiperandrogenismo clínico ou bioquímico; b) passado de disfunção menstrual identificada pelo bloco de mulheres do questionário da linha de base do ELSA-Brasil (Anexo III) e c) resistência insulínica. Identificam-se, desta maneira, quatro fenótipos assim configurados, todos eles, em princípio, considerados plausíveis:

1. HIPERANDROGENISMO OLIGO/AMENORREIA
2. HIPERANDROGENISMO RESISTÊNCIA INSULÍNICA
3. OLIGO/AMENORREIA RESISTÊNCIA INSULÍNICA
4. HIPERANDROGENISMO OLIGO/AMENORREIA RESISTÊNCIA INSULÍNICA

Oligo/amenorréia foi definida como história de período intermenstrual habitual ≥ 35 dias [27]. O hiperandrogenismo foi identificado em mulheres que apresentaram 5 ou mais pontos no Questionário de Hirsutismo que foi validado para esta população^c ou níveis de testosterona total ou livre $\geq 95^{\circ}$ percentil das mulheres deste estudo, menopausadas, sem história de oligomenorreia, infertilidade e sem referência ao diagnóstico prévio de SOP. Foi considerada a presença de resistência insulínica em mulheres que apresentaram o índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) $\geq 2,2$, obtido pela fórmula $\text{Insulina}_{\text{jejum}} \text{ (mU/l)} \times \text{Glicose}_{\text{jejum}} \text{ (mmol/l)} / 22,5$ [28]. Este ponto de corte foi definido para esta população em estudo de curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) no qual foram confrontados resultados de testes de tolerância à glicose e do HOMA (sensibilidade 60%; especificidade 71,1%; testes corretamente classificados 70% e desempenho global do teste 0,7256). Este valor corresponde ao percentil 75 da população estudada não obesa e não diabética, que foi o critério utilizado por outros autores [29].

Com o intuito de comparar o grupo identificado com os critérios propostos com mulheres com SOP em idade reprodutiva, foram selecionadas mulheres não menopausadas que simultaneamente apresentavam oligomenorreia e hiperandrogenismo, definidos pelos mesmos critérios descritos acima, utilizando níveis de testosterona total e livre calculando o percentil 95 para este grupo de mulheres. Esta seleção está de acordo com os critérios recomendados pelos National Institutes of Health em 1990 [30].

^c Gabrielli, L; Aquino, E M L. Hirsutismo em estudos populacionais: um instrumento simplificado. Primeiro artigo desta tese, ainda não publicado.

Validação dos critérios

Os critérios assim propostos foram estudados em mulheres menopausadas que apresentaram esses fenótipos e foram identificadas na linha de base do estudo ELSA-Brasil. Foram consideradas menopausadas as mulheres que apresentavam um ano ou mais de amenorreia e hormônio folículo-estimulante (FSH) ≥ 25 mUI/ml [31]. Foram excluídas mulheres em uso atual de contraceptivos orais ou de testosterona.

Com a finalidade de validar esses critérios, optou-se por comparar os grupos de casos e não casos, às ocorrências de desfechos prováveis, como peso corporal anormal, obesidade e distúrbios do metabolismo dos carboidratos, ou seja, a intolerância à glicose e o diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), além do próprio DM2 isoladamente.

O peso corporal anormal foi definido com base no índice de massa corpórea (IMC = peso/altura²) ≥ 25 e a obesidade com o IMC ≥ 30 . A definição de DM2 utilizada referiu-se a: a) todas as mulheres que na entrevista referiram ser diabéticas e estavam em uso de medicamentos para diabetes e tinham pelo menos dois dos exames específicos para este diagnóstico anormais; b) mulheres que referiram ser diabéticas ou estavam em uso de medicamentos para diabetes e tinham pelo menos um dos exames anormal; c) aquelas que referiram ser diabéticas em uso de medicamentos e apresentavam exames normais e d) mulheres que não referiram diagnóstico prévio da doença e não usavam medicamentos, mas que tiveram ao menos dois exames anormais. Foram excluídas todas as mulheres com história de diabetes tipo 1. Para o diagnóstico de DM2, foram considerados exames específicos a glicemia em jejum acima de 126 mg/dl, a hemoglobina glicada maior ou igual a 6,5% e o teste de tolerância à glicose com glicemia acima de 200mg/dl aos 120 minutos [32]. Este mesmo teste foi utilizado para identificar mulheres com intolerância à glicose, que foi considerada quando a

glicemia esteve ≥ 140 e < 200 mg/dl aos 120 minutos da sobrecarga oral com 75g de glicose [33].

Ensaio bioquímicos

As amostras de soro foram obtidas por centrifugação de sangue total por 30 minutos e permaneceram congeladas a -80°C até a realização dos ensaios bioquímicos hormonais. Os testes de glicemia de jejum, glicemia duas horas após a ingestão de 75g de glicose e a insulina foram realizados em amostras de plasma. Os hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteotrófico (LH), além da proteína carreadora de esteróides sexuais (SHBG), foram medidos pela técnica de imunoensaio por quimioluminescência (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products, Llamberis, United Kingdom). Os ensaios de FSH e LH tinham o limite de sensibilidade de 0,1 mUI/ml e o do SHBG, sensibilidade de 0,02 nmol/l. A testosterona total (T) também foi testada pela técnica de imunoensaio por quimioluminescência (Architect 2000, Abbott Laboratories, Illinois, USA) com sensibilidade analítica de 8ng/dl. A testosterona livre e o índice de androgênios livres (IAL) foram calculados a partir das concentrações de T e SHBG, o primeiro utilizando a equação de Vermeulen [34] e o segundo a partir da fórmula $(T / \text{SHBG}) \times 100$ (ambas em nmol/l) [35].

Análise de dados

Os resultados foram apresentados em médias ou medianas de acordo com a normalidade da distribuição, com medidas de dispersão de desvio padrão (DP) ou amplitude interquartil (AIQ) e testes estatísticos t de Student ou Mann-Whitney, respectivamente, para a comparação de características entre mulheres menopausadas com e sem SOP ou entre mulheres com SOP pré- e pós-menopáusicas. Algumas

variáveis foram categorizadas por pontos de corte tradicionais ou levando-se em consideração a mediana estimada com os dados do presente estudo. Quando não foi possível usar o χ^2 , este teste foi substituído pelo exato de Fisher, quando adequado. Algumas variáveis que apresentavam mais de duas categorias foram analisadas pelo teste de tendência de Cuzick [36].

Para estudar a associação da SOP com os desfechos selecionados consideraram-se as altas prevalências desses desfechos nesta população, optando-se por utilizar a regressão de Poisson com estimativa robusta de variância, em modelos multivariados ajustados [37-39]. Covariáveis como idade, escolaridade, uso de contraceptivo oral e atividade física, foram consideradas para ajuste de todos os modelos. Adicionalmente, peso corpóreo anormal e obesidade foram covariáveis avaliadas quando os desfechos eram relacionados à intolerância à glicose e o DM2. Para a modelagem, as variáveis foram selecionadas com base na teoria, nos resultados da análise estratificada e por procedimentos *backward*, permanecendo no modelo final aquelas que modificaram a associação principal em pelo menos 10%. Foram estimadas razões de prevalência (RP) com os respectivos intervalos de confiança a 95% (IC). Foram realizados testes de bondade dos modelos finais (Hosmer-Lemeshow e Kolmogorov-Smirnov). Todas as análises estatísticas foram realizadas pelo Stata 12.0 (StataCorp , College Station, Texas, USA).

Aspectos éticos

O protocolo de pesquisa do ELSA-Brasil, por ser um estudo multicêntrico, foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de todas as instituições participantes. Este estudo em particular foi

aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

RESULTADOS

Foram estudadas 713 mulheres menopausadas, das quais 72,9% fizeram testes hormonais e 49,4% responderam o questionário de hirsutismo. A média de idade dessas mulheres foi de 59,2 anos e 77% se autodeclararam pretas ou pardas, na classificação do IBGE. Em relação à escolaridade, 53,4% dessas mulheres referiram o ensino médio completo, 42% tinham diploma universitário e 24,4% pós-graduação. O IMC médio da população estudada foi de 27,8 kg/m², com 70,7% de peso anormal e 28% de obesas. Pela definição aqui apresentada, identificaram-se 16,3% de mulheres com DM2 e 37,8% com intolerância à glicose (IG), das quais respectivamente 72% e 8,6% estavam sendo tratadas com medicamentos hipoglicemiantes orais.

Pelos critérios propostos, foram identificadas 7,6% de mulheres menopausadas com SOP, sendo 7,4%, 72,2%, 14,8% e 5,6% com os fenótipos 1, 2, 3 e 4, respectivamente. As participantes portadoras de SOP eram mais jovens, tinham menor número de gestações e entraram na menopausa mais cedo. Apresentaram peso corporal, IMC e circunferência da cintura maiores do que as mulheres sem os critérios definidos. Os testes bioquímicos mostraram glicemia de jejum e de duas horas após a ingestão de glicose, insulina de jejum e, conseqüentemente, o índice HOMA mais elevados. Os níveis de colesterol total e HDL (*high density lipoprotein*) foram mais baixos e a proteína C reativa mais alta. Ao contrário da SHBG, as testosteronas total, livre e o IAL foram bem maiores nessas mulheres do que naquelas não classificadas como SOP. Observou-se também que as mulheres afetadas pela síndrome têm relação LH/FSH mais alta do que a apresentada pelas demais participantes do estudo. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes em relação à estatura e relação cintura/quadril, assim como à hemoglobina glicada, o colesterol LDL (*low density lipoprotein*) e a

pressão arterial. Resultados semelhantes foram encontrados para as mulheres antes da menopausa com medidas que se comportaram do mesmo modo que para as pós-menopausadas, em que pesem algumas não terem atingido níveis de significância estatística. No entanto, algumas medidas se comportaram de forma diferente, como o colesterol total e HDL e a relação LH/FSH. Testes comparando mulheres com SOP antes e depois da menopausa mostraram que esses grupos foram semelhantes na maioria dos parâmetros verificados (Tabela 1).

As participantes com fenótipos definidos como SOP não apenas apresentaram níveis de testosterona total e índice HOMA mais elevados, como exibiram gradiente que aumentou segundo o número de critérios apresentados, em ambas as variáveis, com as médias tanto maiores quanto mais critérios estavam presentes ($p=0,00$). Outras características relevantes para a saúde das mulheres com SOP também variaram com o número de critérios, mostrando testes de tendência significantes através dos estratos (Tabela 2).

Variáveis categorizadas não mostraram diferenças significativas de prevalência da SOP entre os grupos etários de mulheres menopausadas identificadas pelos critérios aqui propostos, no entanto essas mulheres foram mais prevalentes no grupo de maior escolaridade. Os dados indicam também que elas menopausaram mais cedo, tinham mais sobrepeso, obesidade e cintura acima do normal recomendado para mulheres [40]. Ficou evidente, como esperado pelos critérios de seleção aplicados, maior resistência insulínica do que as participantes não afetadas, e se situaram, particularmente, nas categorias mais graves. Não se encontrou predomínio de qualquer categoria da variável raça/cor da pele que diferenciasse os dois grupos. Do mesmo modo, os dados não indicaram diferenças na ocorrência de hipertensão. Os níveis de glicemia duas horas

após a sobrecarga de glicose foram maiores no grupo SOP, mas sem atingir níveis de significância estatística (Tabela 3).

A ocorrência dos sintomas relacionados aos critérios utilizados foi maior entre mulheres que se enquadravam na definição de SOP proposta do que nas demais (Tabela 4). Entretanto, as diferenças entre as prevalências de infertilidade ou do diagnóstico prévio da SOP não foram estatisticamente significantes.

Com os critérios propostos neste estudo, foram observadas associações positivas e estatisticamente significantes entre a SOP e peso anormal, obesidade e distúrbios do metabolismo dos carboidratos. Através de análise estratificada, pôde-se observar que a idade modificou significativamente a associação com o peso anormal e com os distúrbios do metabolismo dos carboidratos. Nenhuma das demais covariáveis estudadas modificou as associações brutas acima do limite previamente fixado, de modo que elas não foram incluídas nos modelos. O uso passado de contraceptivo hormonal oral não atingiu este limite, mas foi incluído nos modelos relacionados ao peso, por ter-se mostrado associado a essas variáveis e pela plausibilidade teórica.

A SOP aqui definida se associou positivamente e de forma estatisticamente significativa ao peso anormal, quando ajustado por idade e uso de contraceptivo oral. Mostrou-se também associada aos distúrbios do metabolismo dos carboidratos (IG e DM2), quando ajustada por idade e à obesidade, em modelo não ajustado. Verificou-se associação positiva com o DM2 isoladamente, o que, no entanto, não alcançou níveis de significância estatística. Já para o grupo de mulheres pré-menopausadas, observou-se associação da SOP com peso anormal, quando controlado por idade e uso de contraceptivo oral e com

a intolerância à glicose e DM2, quando analisados em conjunto e controlados por idade (Tabela 5).

DISCUSSÃO

Apoiado no corpo de evidências disponíveis na literatura internacional sobre a SOP, este estudo propôs um conjunto de critérios para identificar a síndrome após a menopausa e observou que estes critérios selecionaram um grupo de mulheres que apresentaram características esperadas e fartamente relacionadas à SOP.

Acrescentar a resistência insulínica às disfunções menstruais e ao hiperandrogenismo, critérios já tradicionalmente propostos para o diagnóstico da SOP em mulheres pré-menopáusicas, trouxe à idade pós-reprodutiva um elemento reconhecidamente associado à síndrome e tido por muitos como fundamental para potencializar os riscos que têm sido associados a esta condição [41]. Não se trata aqui de identificar simplesmente mulheres com resistência insulínica, mas um subgrupo de mulheres que tem características próprias e que apresenta outro elemento, o hiperandrogenismo, que quando associado à RI, potencializa os riscos cardiometabólicos [11, 42-44]. Dados do SWAN (*Study of women's Health Across the Nation*) mostraram que existe estreita correlação entre o índice HOMA com os níveis de testosterona quando ajustado para o IMC [45]. Evidências do presente estudo identificam um grupo de mulheres no qual a resistência insulínica, o hiperandrogenismo e o excesso de peso são altamente prevalentes.

As mulheres identificadas com os critérios propostos para SOP neste estudo mostraram maior prevalência de RI, além de proteína C reativa mais elevada e níveis de HDL mais baixos, o que aponta para um perfil aterogênico que se relaciona com o aumento do risco cardiovascular. A presença de testosterona elevada tem-se mostrado uma característica importante, fortemente associada com doença cardiovascular subclínica. Estudo com mulheres menopausadas mostrou associação importante entre

altos níveis de testosterona com proteína C reativa e endotelina-1, marcadores inflamatórios considerados preditores de aterosclerose e doença vascular [42]. No MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) uma avaliação feita com mulheres menopausadas evidenciou correlação positiva entre a espessura da camada íntima-média da carótida e os níveis de testosterona, independente da insulinemia, sugerindo aterosclerose subclínica [43]. As semelhanças aqui demonstradas com o grupo de mulheres com SOP em idade reprodutiva, selecionadas neste estudo por critério consolidado, reforça o poder que os fenótipos propostos têm de identificar mulheres afetadas que se encontram após a menopausa. As diferenças observadas entre esses grupos podem se dever à faixa etária mais avançada das menopausadas, que apresentam mais resistência insulínica do que o grupo mais jovem. Plenamente sedimentado é o conhecimento sobre o declínio idade-dependente da sensibilidade de tecidos periféricos à insulina, mesmo em situação de peso normal [46]. Pesquisadores evidenciaram como o hiperinsulinismo e a resistência insulínica mostraram-se relevantes em grupos etários mais avançados, quando comparados com mulheres mais jovens com SOP, ponderando a importância deste fenômeno no fenótipo da síndrome em mulheres mais velhas [47, 48].

Alguns aspectos merecem consideração especial. O questionário da linha de base do ELSA-Brasil não permitiu capturar o passado de sangramento uterino disfuncional, comum em mulheres anovulatórias, diminuindo a chance de classificar participantes com disfunções menstruais, o que poderia contribuir para um maior número de mulheres identificadas com este componente, diminuindo a concentração de participantes com os demais fenótipos. Como não foi possível viabilizar a realização de ultrassonografias pélvicas, não foi cogitada a inclusão da morfologia ovariana nos critérios propostos. Sabe-se que, mesmo após a menopausa, mulheres com SOP podem

apresentar aspecto policístico dos ovários e que mulheres com esta característica tendem a ter perfil hormonal hiperandrogênico [16].

Evidências aqui apresentadas permitem corroborar com a observação, já bem documentada na literatura do tema, de que a gravidade da SOP se configura de forma cumulativa, de modo que quanto maior o número de componentes para o diagnóstico da síndrome, maiores são as associações com fatores de riscos à saúde metabólica ou cardiovascular [3, 17-19, 22]. Trata-se de uma síndrome heterogênea com vários sinais, sintomas e marcadores hormonais, que mostra um gradiente através do qual pode-se inferir e categorizar sua gravidade, a partir do número de componentes apresentados [4].

Os achados deste estudo indicam que os critérios aqui propostos podem identificar mulheres com SOP, com potencial para o uso em estudos populacionais. Estas mulheres apresentam risco aumentado para excesso de peso e doenças do metabolismo do carboidrato, com potencial de risco aumentado para doenças cardiovasculares que são, em última análise, o desfecho de maior interesse no estudo da SOP na pós-menopausa. Como esta população foi estudada na linha de base do ELSA-Brasil, uma coorte bem constituída, o acompanhamento longitudinal destas participantes possibilitará a consolidação desses critérios e produzir mais conhecimentos sobre a saúde deste grupo de mulheres.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI: **A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999, **84**(11):4006-4011.
2. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F: **The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011, **9**:39.
3. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y: **Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008, **139**(1):59-64.
4. PCOS Consensus Workshop Group: **Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS).** *Hum Reprod* 2012, **27**(1):14-24.
5. Talbott EO, Guzick DS, Sutton-Tyrrell K, McHugh-Pemu KP, Zborowski JV, Remsberg KE, Kuller LH: **Evidence for Association Between Polycystic Ovary Syndrome and Premature Carotid Atherosclerosis in Middle-Aged Women.** *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 2000, **20**(11):2414-2421.
6. Demir B, Pasa S, Demir S, Buyukkaya R, Atay A, Atamer Y, Gul T: **Morphologic and functional vascular alterations in patients with polycystic ovary syndrome.** *Clin Exp Obstet Gynecol* 2011, **38**(4):4.

7. Margolin E, Zhornitzki T, Kopernik G, Kogan S, Schattner A, Knobler H: **Polycystic ovary syndrome in post-menopausal women--marker of the metabolic syndrome.** *Maturitas* 2005, **50**(4):331-336.
8. Carmina E, Campagna AM, Lobo RA: **Emergence of ovulatory cycles with aging in women with polycystic ovary syndrome (PCOS) alters the trajectory of cardiovascular and metabolic risk factors.** *Hum Reprod* 2013.
9. Pasquali R, Gambineri A: **Polycystic ovary syndrome: a multifaceted disease from adolescence to adult age.** *Annals of the New York Academy of Sciences* 2006, **1092**:158-174.
10. Winters S, Talbott E, Guzick D, Zborowski J, McHugh K: **Serum testosterone levels decrease in middle age in women with the polycystic ovary syndrome.** *Fertility and Sterility* 2000, **73**(4):724-729.
11. Barrett-Connor E: **Menopause, atherosclerosis, and coronary artery disease.** *Current opinion in pharmacology* 2013(13):1-6.
12. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Terentes-Printzios D, Aznaouridis K, Rokkas K, A, Synodinos A, Lazaros G, Stefanadis C: **Plasma total testosterone and incident cardiovascular events in hypertensive patients.** *Am J Hypertens* 2013, **26**(3):373-381.
13. Birdsall MA, Farquhar C, White H: **Association between polycystic ovaries and extent of coronary artery disease in women having cardiac catheterization.** *Annals of Internal Medicine* 1997, **126**(1):32-35.
14. Solomon C, Hu F, Dunaif A, Rich-Edwards J, Stampfer M, Willett W, Speizer F, Manson J: **Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002, **87**(5):2013-2017.

15. Azevedo G, Duarte J, Souza M, Costa-e-Silva T, Soares E, Maranhão T: **Menstrual cycle irregularity as a marker of cardiovascular risk factors at postmenopausal years.** *Arq Bras Endocrinol Metab* 2006, **50**(5):876-783.
16. Birdsall M, Farquhar C: **Polycystic ovaries in pre and post-menopausal women.** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1996, **44**(3):269-276.
17. Krentz AJ, Barrett-Connor E: **Reduced serum ghrelin in a putative postmenopausal polycystic ovary syndrome phenotype.** *Fertility and sterility* 2009, **92**(5):1753-1754.
18. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E: **Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease.** *Menopause* 2007, **14**(2):284-292.
19. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E: **Adipocytokine profiles in a putative novel postmenopausal polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotype parallel those in premenopausal PCOS: the Rancho Bernardo Study.** *Metabolism: clinical and experimental* 2012, **61**(9):1238-1241.
20. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE *et al*: **Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(11):4237-4245.
21. Dewailly D, Catteau-Jonard S, Reyss AC, Leroy M, Pigny P: **Oligoanovulation with polycystic ovaries but not overt hyperandrogenism.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(10):3922-3927.

22. Panidis D, Tziomalos K, Misichronis G, Papadakis E, Betsas G, Katsikis I, Macut D: **Insulin resistance and endocrine characteristics of the different phenotypes of polycystic ovary syndrome: a prospective study.** *Hum Reprod* 2012, **27**(2):541-549.
23. Ning N, Balen A, Brezina PR, Leong M, Shoham Z, Wallach EE, Zhao Y: **How to recognize PCOS: results of a web-based survey at IVF-worldwide.com.** *Reproductive biomedicine online* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.01.009>.
24. Gabrielli L, Aquino EML: **Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil - a prevalence study in primary healthcare.** *Reprod Biol Endocrinol* 2012, **10**.
25. Rothman MS, Wierman ME: **How should postmenopausal androgen excess be evaluated?** *Clinical endocrinology* 2011, **75**(2):160-164.
26. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA *et al*: **Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design.** *American journal of epidemiology* 2012, **175**(4):315-324.
27. Speroff L GR, Kase NG: **Anovulation and the Polycystic Ovary.** In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Edited by Weinberg R, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 465-498.
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, D F, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**(7):412-419.

29. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C: **Homeostasis model assessment -HOMA- values in Chilean elderly subjects.** *Rev Méd Chile* 2009, **137**(11):1409-1416.
30. PCOS Consensus Workshop Group: **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2004, **81**(1):19-25.
31. Castracane VD, Gimpel T, Goldzieher JW: **When is it safe to switch from oral contraceptives to hormonal replacement therapy.** *Contraception* 1995, **52**:371-376.
32. ADA: **Standards of medical care in diabetes--2012.** *Diabetes Care* 2012, **35** Suppl 1:S11-63.
33. WHO: **Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia report of a WHOIDF consultation.** Geneva; 2006.
34. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM: **A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999, **84**(10):3667-3672.
35. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Williamson HO: **Plasma androgens and sex hormone-binding globulin in the evaluation of hirsute females.** *Fertility and Sterility* 1981, **35**(1):29-35.
36. Cuzick J: **A Wilcoxon-type test for trend.** *Statistics in medicine* 1985, **4**(1):87-90.
37. Barros AJD, Hirakata VN: **Alternatives for logistic regression in cross-sectional studies - an empirical comparison that directly estimates prevalence ratios.** *BMC Medical Research Methodology* 2003, **3**(21).

38. Coutinho LMS, Scazufca M, Menezes PR: **Métodos para estimar razão de prevalência em estudos de corte transversal.** *Revista de Saúde Pública* 2008, **42**(6):992-998.
39. Petersen MR, Deddens JA: **A comparison of two methods for estimating prevalence ratios.** *BMC Med Res Methodol* 2008, **8**:9.
40. NCEP: **Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III).** In: *JAMA*. vol. 285: National Cholesterol Education Program (NCEP); 2001: 2486-2497.
41. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE *et al*: **The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report.** *Fertil Steril* 2009, **91**(2):456-488.
42. Maturana MA, Breda V, Lhullier F, Spritzer PM: **Relationship between endogenous testosterone and cardiovascular risk in early postmenopausal women.** *Metabolism: clinical and experimental* 2008, **57**(7):961-965.
43. Ouyang P, Vaidya D, Dobs A, Golden SH, Szklo M, Heckbert SR, Kopp P, Gapstur SM: **Sex hormone levels and subclinical atherosclerosis in postmenopausal women: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis.** *Atherosclerosis* 2009, **204**(1):255-261.
44. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ: **The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis.** *Obesity reviews : an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2013, **14**(2):95-109.

45. Sutton-Tyrrell K, Wildman RP, Matthews KA, Chae C, Lasley BL, Brockwell S, Pasternak RC, Lloyd-Jones D, Sowers MF, Torrens JI: **Sex-hormone-binding globulin and the free androgen index are related to cardiovascular risk factors in multiethnic premenopausal and perimenopausal women enrolled in the Study of Women Across the Nation (SWAN).** *Circulation* 2005, **111**(10):1242-1249.
46. ROWE JW, MINAKER KL, PALLOTTA JA, FLIER JS: **Characterization of the Insulin Resistance of Aging.** *The Journal of Clinical Investigation* 1983, **71**(6):1581-1587.
47. Liang SJ, Hsu CS, Tzeng CR, Chen CH, Hsu MI: **Clinical and biochemical presentation of polycystic ovary syndrome in women between the ages of 20 and 40.** *Hum Reprod* 2011, **26**(12):3443-3449.
48. Hsu MI: **Changes in the PCOS phenotype with age.** *Steroids* 2013.

Tabela 1. Distribuição de características sociodemográficas, antropométricas, clínicas e bioquímicas de mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil, identificadas como portadoras da síndrome dos ovários policísticos com case nos critérios das recomendações do NIH para as pré-menopáusicas e dos critérios propostos neste estudo para as pós-menopáusicas (n=713). Salvador, Brasil, 2008 - 2010.

| Variáveis | Pós-menopausa | | | Pré-menopausa | | | |
|----------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------------------------|---------------------------------------|
| | SOP ^a | Não SOP | Teste estatístico | SOP | Não SOP | Testes estatísticos | |
| | n = 54 | n = 659 | <i>Pós-menopausa SOP/Não-SOP</i> | n = 24 | n = 451 | <i>Pré-menopausa SOP/Não-SOP</i> | <i>SOP pré/pós- menopausa</i> |
| | <i>Mediana (AIQ)</i> | <i>Mediana (AIQ)</i> | <i>Mann-Whitney</i> | <i>Mediana (AIQ)</i> | <i>Mediana (AIQ)</i> | <i>Mann-Whitney</i> | |
| Idade (anos) | 58 (8) | 59 (10) | 0,0164 | 48 ((14) | 46 (8) | 0,8882 | 0,0000 |
| Número de gestações | 2 (2) | 3 (2) | 0,0322 | 2(2) | 2 (2) | 0,5194 | 0,2284 |
| Idade da menopausa | 45 (9) | 48 (8) | 0,0085 | — | — | — | — |
| Glicose (jejum – mg/dl) | 111,5 (25) | 106 (17) | 0,0037 | 105,5 (16) | 101 (12) | 0,0234 | 0,0573 |
| Glicose (2h - mg/dl) | 133 (62) | 134 (63) | 0,0529 | 136 (68) | 120 (42) | 0,0103 | 0,4090 |
| HbA1C (%) | 5,5 (0,9) | 5,3 (0,8) | 0,2937 | 5,1 (1,0) | 5,0 (8,0) | 0,5787 | 0,0197 |
| Insulina (µU/ml) | 12,2 (5,6) | 5,5 (5,9) | 0,0000 | 6,1 (11,3) | 5,5 (6,6) | 0,2055 | 0,0015 |
| HOMA-IR | 3,4 (2) | 1,5 (3,7) | 0,0000 | 1,7 (2,95) | 1,4 (1,75) | 0,0982 | 0,0011 |
| Colesterol total (mg/dl) | 217 (66) | 233 (60) | 0,0235 | 220,5 (51) | 216 (50) | 0,9403 | 0,9482 |
| Colesterol HDL (mg/dl) | 56 (18) | 63 (20) | 0,0000 | 60,5 (16,5) | 61 (20) | 0,8965 | 0,0290 |
| Colesterol LDL (mg/dl) | 130 (56) | 143 (53) | 0,2214 | 137,5 (42,5) | 130 (45) | 0,8114 | 0,7576 |
| Triglicérides mg/dl) | 130,5 (66) | 116 (73) | 0,0955 | 98,5 (94) | 96 (67) | 0,9762 | 0,0299 |
| PCR (mg/l) | 2,7 (4,6) | 2,0 (2,9) | 0,0396 | 2,8 (3,8) | 1,31 (2,4) | 0,0110 | 0,8810 |
| Testosterona total (ng/dl) | 39,5 (34) | 19 (15) | 0,0000 | 43,5 (16) | 23 (16) | 0,0000 | 0,2852 |
| Testosterona livre (pg/ml) | 8,1 (7,4) | 2,9 (2,5) | 0,0000 | 6,5 (3,4) | 3,0 (2,5) | 0,0000 | 0,8049 |
| Índice de androgênio livre | 5,3 (4,8) | 1,5 (1,6) | 0,0000 | 3,7 (2,1) | 1,5 (1,5) | 0,0000 | 0,4231 |
| SHBG (nmol/l) | 32,8 (23) | 43,5 (27) | 0,0002 | 42,1 (26) | 51,7 (34) | 0,1833 | 0,0237 |
| Relação LH/FSH | 0,5 (0,2) | 0,4 (0,2) | 0,0203 | 0,6 (0,9) | 0,6 (0,6) | 0,7350 | 0,0112 |
| PA sistólica (mm Hg) | 125,8 (29,5) | 127 (25,5) | 0,9696 | 119,8 (26,8) | 115,0 (22,5) | 0,0795 | 0,2936 |
| PA diastólica (mm Hg) | 78,3 (12,5) | 77 (13) | 0,3042 | 74,3 (15,8) | 74,5 (14) | 0,2096 | 0,9568 |
| | <i>Média (DP)</i> | <i>Média (DP)</i> | <i>Teste t de Student</i> | <i>Média (DP)</i> | <i>Média (DP)</i> | <i>Teste t de Student</i> | |

| | | | | | | | | |
|--|-------------|-------------|--------|-------------|-------------|--------|--------|---|
| Peso (kg) | 72,8 (10,7) | 68,2 (13,1) | 0,0122 | 72,2 (13,4) | 64,5 (13,8) | 0,0571 | 0,8291 | ^a Síndrome dos ovários policísticos; ^b Índice de massa corpóreo. |
| Estatura (m) | 1,58 (0,1) | 1,57 (0,1) | 0,8969 | 1,61 (0,1) | 1,6 (0,0) | 0,5874 | 0,0102 | |
| IMC ^b (peso/altura ²) | 29,6 (4,5) | 27,7 (4,9) | 0,0051 | 28,1 (5,3) | 26,1 (4,9) | 0,0578 | 0,2042 | |
| Circ. da cintura (cm) | 95,8 (12,5) | 91,2 (12,7) | 0,0114 | 92,4 (12,4) | 86,1 (11,5) | 0,0103 | 0,2708 | |
| Relação cintura/quadril | 0,89 (0,1) | 0,88 (0,1) | 0,2102 | 0,88 (0,0) | 0,84 (0,0) | 0,0082 | 0,4083 | |

Tabela 2. Médias de medidas realizadas em mulheres menopausadas trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil, de acordo com o número de critérios e tipos de fenótipos da síndrome dos ovários policísticos segundo a definição proposta (n=713). Salvador, Brasil, 2008 – 2010.

| Nº de critérios | 0 n=385 | 1 n=274 | 2 n=51 | 3 n=3 | p ^a |
|-----------------------------|------------|------------|-----------|----------|----------------|
| Idade | 59,5 | 59,2 | 56,7 | 58,3 | 0,045 |
| IMC ^b | 26,6 | 29,1 | 29,5 | 30,7 | 0,000 |
| Cintura | 88,2 | 95,4 | 95,7 | 97,1 | 0,000 |
| Glicemia jejum ^c | 109,1 | 124,6 | 119,5 | 108,7 | 0,000 |
| Insulina jejum ^d | 4,0 | 11,1 | 14,6 | 10,2 | 0,000 |
| HOMA ^e | 1,1 | 3,4 | 4,4 | 2,7 | 0,000 |
| Col-HDL ^f | 67,9 | 59,9 | 55,2 | 53,0 | 0,000 |
| PA sis ^g | 129,0 | 129,8 | 130,5 | 121,3 | 0,582 |
| PA dia ^g | 76,7 | 77,8 | 79,4 | 71,3 | 0,077 |
| Fenótipos * | 1 n=4 | 2 n=39 | 3 n=8 | 4 n=3 | |
| Idade | 55,8 | 56,5 | 58,4 | 58,3 | |
| IMC ^b | 25,5 | 29,9 | 29,5 | 30,7 | |
| Cintura | 80,9 | 97,2 | 95,9 | 97,1 | |
| Glicemia jejum ^c | 103,6 | 121,1 | 119,8 | 108,7 | |
| Insulina jejum ^d | 5,3 | 15,8 | 11,9 | 10,2 | |
| HOMA ^e | 1,4 | 4,8 | 3,5 | 2,7 | |
| Col-HDL ^f | 72,5 | 54,0 | 52,1 | 53,0 | |
| PA sis ^g | 115,1 | 132,8 | 127,4 | 121,3 | |
| PA dia ^h | 72,3 | 80,2 | 78,9 | 71,3 | |

^a Teste de tendência de Cuzick; ^b Índice de massa corpórea (peso/altura²); ^c mg/dl; ^d µU/ml; ^e *Homeostasis Model Assessment*; ^f Colesterol - *High density lipoprotein*; ^g Pressão arterial sistólica (mm Hg); ^h Pressão arterial diastólica (mm Hg).

* Fenótipos: 1 – Hiperandrogenismo e oligomenorreia; 2 – Hiperandrogenismo e resistência insulínica; 3 – Oligomenorreia e resistência insulínica; 4 – Hiperandrogenismo, oligomenorreia e resistência insulínica.

Tabela 3. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos por extratos de características sociodemográficas, clínicas e bioquímicas em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil, identificadas segundo os critérios propostos para a SOP na menopausa (n=713). Salvador, Brasil, 2008 – 2010.

| Características | n=713 | Prevalência da SOP | | p |
|---|-------|--------------------|-----------------|--------------------|
| | | (%) | (IC 95%) | |
| Idade | | | | 0,218 |
| 35-54 anos | 175 | 9,71 | (5,76 - 15,10) | |
| 55-74 anos | 538 | 6,88 | (4,89 - 9,36) | |
| Raça/cor^a | | | | 0,466 |
| Pretas | 242 | 5,4 | (2,89 – 9,01) | |
| Pardas | 290 | 8,6 | (5,66 – 12,46) | |
| Branças | 135 | 8,9 | (4,68 – 15,01) | |
| Amarela | 11 | 9,1 | (0,22 – 41,25) | |
| Indígena | 13 | 15,4 | (1,92 – 45,45) | |
| Anos de estudo | | | | 0,039 |
| < 11 anos | 109 | 2,8 | (0,57 – 7,83) | |
| ≥ 11 anos | 604 | 8,4 | (6,35 – 10,95) | |
| Idade à menopausa | | | | 0,008 |
| < 45 anos | 209 | 12,4 | (8,26 – 17,69) | |
| 45 – 49 anos | 218 | 6,9 | (3,90 – 11,09) | |
| > 50 anos | 266 | 4,9 | (2,63 – 8,21) | |
| IMC^b | | | | 0,007 |
| < 25 | 209 | 2,87 | (1,06 – 6,14) | |
| 25 – 30 | 304 | 8,88 | (5,94 – 12,66) | |
| ≥ 30 | 199 | 10,55 | (6,65 – 15,68) | |
| Circunferência da Cintura | | | | 0,017 |
| ≥ 88 cm | 280 | 4,64 | (6,88 – 12,63) | |
| < 88 cm | 433 | 9,47 | (2,49 – 7,81) | |
| Glicose pós-carga^c | | | | 0,080 |
| ≥ 140 mg/dl | 295 | 8,8 | (5,84 – 12,65) | |
| < 140 mg/dl | 341 | 5,3 | (3,16 – 8,21) | |
| Resistência Insulínica^d | | | | 0,000 ^e |
| Normal (<2,0) | 427 | 0,7 | (0,15 – 2,04) | |
| Borderline (2,0-2,2) | | — | — | |
| Moderada (2,2-3,0) | 90 | 18,9 | (11,41 – 28,51) | |
| Severa (>=3,0) | 165 | 20,6 | (14,71 – 27,59) | |
| Pressão arterial | | | | 0,704 |
| Normal | 223 | 7,2 | (4,16 – 11,39) | |
| Pré-hipertensão | 286 | 7,0 | (4,32 – 10,59) | |
| Hipertensão | 202 | 8,9 | (5,37 – 13,71) | |

^a Segundo classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); ^b Índice de massa corpórea (peso/altura²); ^c Medida 2 horas após sobrecarga com 75g de glicose, em mg/dl; ^d HOMA (*Homeostasis Model Assessment*); ^e Teste exato de Fisher.

Tabela 4. Prevalência de componentes dos critérios propostos para a identificação da síndrome dos ovários policísticos na menopausa em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil (n=713). Salvador, Brasil, 2008 - 2010.

| <i>Componentes</i> | <i>SOP (%)</i> | <i>Não SOP (%)</i> | <i>p</i> |
|-------------------------------------|----------------|--------------------|----------|
| Oligomenorréia ^a | 27,8 | 2,5 | 0,000 |
| Hirsutismo ^b | 80,0 | 15,1 | 0,000 |
| Testosterona total ^c | 28,3 | 2,5 | 0,000 |
| Testosterona livre ^c | 41,3 | 1,5 | 0,000 |
| Índice de androgênios livres | 34,8 | 2,1 | 0,000 |
| Resistência insulínica ^d | 94,3 | 30,8 | 0,000 |

^a \geq 35 dias de intervalo intermenstrual; ^b \geq 5 pontos no Questionário de Hirsutismo; ^c \geq 95º percentil de mulheres consideradas saudáveis; ^d HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) \geq 75º percentil de não obesas e não diabéticas.

Tabela 5. Associação entre a síndrome dos ovários policísticos e desfechos prováveis em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil, pré e pós-menopausadas (n=713). Salvador, Brasil, 2008 - 2010.

| Desfechos | Pós- menopáusicas | | | Pré-menopáusicas | | |
|---|-------------------|------|---------------|------------------|------|---------------|
| | Prevalência (%) | RP | IC 95% | Prevalência (%) | RP | IC 95% |
| IMC ^a ≥ 25 kg/m ² | 9,54 | | | 6,56 | | |
| Bruta | | 1,29 | (1,16 - 1,43) | | 1,32 | (0,98 - 1,77) |
| Ajustada ^b | | 1,31 | (1,18 - 1,46) | | 1,34 | (1,02 - 1,77) |
| IMC ^a ≥ 30 kg/m ² | 10,55 | | | 7,84 | | |
| Bruta | | 1,44 | (1,01 - 2,06) | | 1,60 | (0,88 - 2,89) |
| Ajustada ^b | | 1,41 | (0,96 - 2,06) | | 1,64 | (0,91 - 2,97) |
| IG ^c e DM2 ^d | 9,15 | | | 9,02 | | |
| Bruta | | 1,30 | (1,03 - 1,65) | | 1,74 | (1,13 - 2,66) |
| Ajustada ^e | | 1,42 | (1,13 - 1,79) | | 1,78 | (1,16 - 2,72) |
| DM2 | 10,34 | | | 4,17 | | |
| Bruta | | 1,41 | (0,83 - 2,39) | | 0,82 | (0,12 - 5,81) |
| Ajustada ^e | | 1,58 | (0,93 - 2,67) | | 1,01 | (0,14 - 7,22) |

^a Índice de massa corpórea (peso/altura²); ^b Ajustada por idade e uso de contraceptivo oral; ^c Intolerância à glicose; ^d Diabetes *mellitus* tipo 2; ^e Ajustada por idade.

ARTIGO 3

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DA SÍNDROME DOS OVÁRIOS POLICÍSTICOS.

INTRODUÇÃO

A síndrome dos ovários policísticos (SOP) é uma condição heterogênea que combina disfunções hormonais e reprodutivas com alterações metabólicas. Caracterizada por anovulação e hiperandrogenismo, com frequência apresenta morfologia ovariana policística peculiar. Disfunções hormonais podem se manifestar desde a infância, com maior chance de desenvolvimento precoce de pelos pubianos e alterações menstruais no início da adolescência [1]. Ocorre em 2 a 15% das mulheres, na dependência dos critérios diagnósticos utilizados para a sua identificação e da população estudada [2, 3]. De etiologia e patogênese incerta, parece se originar tanto em predisposições genéticas quanto em exposições ambientais que parecem começar a atuar na vida intrauterina e modular a severidade e consequências tardias da síndrome [4].

O aumento da resistência à insulina está presente em pelo menos 60% das mulheres com SOP e vem sendo considerado, junto com o hiperandrogenismo, a base fisiopatológica da síndrome [5-7]. Parece se originar da redução da capacidade de expansão do tecido adiposo subcutâneo, relacionada ao baixo crescimento intrauterino, com recuperação precoce e rápida do crescimento pós-natal, estabelecendo o excesso nutricional no início da vida, com consequências para a saúde futura [8]. Em mulheres com SOP a resistência insulínica independe do peso, mas costuma ser mais intensa em obesas [9] e estabelece o elo entre a síndrome e as DCV [10, 11]. A adiposidade abdominal é uma característica frequente nessas mulheres, sendo consequência direta do hiperandrogenismo e do hiperinsulinismo consequente à resistência insulínica [12].

Fartamente documentada na literatura é a associação das disfunções metabólicas e das DCV com posição socioeconômica (PSE) desfavorável na infância [13-15]. Entretanto, estudos que estudam a relação entre a SOP, propriamente dita, e PSE são

mais raros. Em 2009, autores italianos descreveram como os fenótipos de apresentação da síndrome se diferenciam quanto à educação e renda. [16]. Outro estudo mostrou que mulheres de alta escolaridade, filhas de pais com baixa escolaridade, apresentaram mais chance de terem SOP, sugerindo que a combinação de baixa PSE na infância com alto nível de educação na vida adulta, numa perspectiva de curso de vida, pode predispor à ocorrência da síndrome. [17]. Estudo brasileiro, realizado com mulheres usuárias da atenção primária de saúde, mostrou uma clara tendência na direção de melhor nível de educação em mulheres diagnosticadas com SOP [18]. Por outro lado, são conhecidas as altas prevalências da SOP em populações que se encontram em desvantagem social [19-21].

A SOP é uma condição que pode se originar na vida intrauterina [22], persistir no período pós-natal [8] e em toda a infância [1], se manifestar na adolescência [23], apresentar problemas reprodutivos e ter consequências tardias, manifestadas por doenças cardiometabólicas [24]. Nesta perspectiva, há uma carência de estudos epidemiológicos nacionais e internacionais que incluam variáveis socioeconômicas e explorem as possíveis associações com fenômenos originados por essas exposições.

O objetivo deste estudo é analisar o padrão epidemiológico de variáveis que influenciam a história de vida de mulheres com SOP, nos seus aspectos relacionados às condições de nascimento, família de origem, escolarização e profissionalização, história reprodutiva e desfechos prováveis de saúde.

METODOLOGIA

Desenho e população do estudo

Trata-se de um estudo transversal cuja população foi composta de trabalhadoras ativas e aposentadas da Universidade Federal da Bahia, de 35 a 74 anos, que integram a coorte do Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) em Salvador, utilizando dados da linha de base que foram obtidos entre 2008 e 2010 [25]. Os dados foram produzidos com entrevistas estruturadas, medidas antropométricas e realização de exames clínicos e laboratoriais.

Produção de medidas

Para a identificação de mulheres com SOP em idade reprodutiva, foram utilizados os critérios dos National Institute of Health de 1990 (NIH-1990) [26], que, para este diagnóstico, consideram necessária a presença simultânea de oligo/anovulação e hiperandrogenismo clínico ou bioquímico, na ausência de outras desordens relacionadas a estes sintomas. Para caracterizar a disfunção ovulatória, considerou-se a oligo/amenorreia, ou seja, menstruações em intervalos superiores a 35 dias, a partir da resposta à pergunta sobre o intervalo intermenstrual habitual na ausência de contraceptivos hormonais presente no bloco de mulheres do questionário da linha de base do ELSA-Brasil (Anexo III). Caracterizou-se o hiperandrogenismo pela presença de hirsutismo ou hiperandrogenemia. Para a mensuração do hirsutismo aplicou-se, on-line, por correio tradicional, ou pessoalmente, segundo a conveniência da participante, um questionário autoaplicado reduzido, baseado no escore de Ferriman-Gallwey, desenvolvido e validado para o uso em estudos populacionais, que somou pontos atribuídos de 0 a 4, referentes à quantificação crescente de pelos em cinco regiões do

corpo: supralabial, queixo, tórax, infraumbilical e coxas, com o ponto de corte de ≥ 5 pontos (sensibilidade-85%; especificidade-90%; acurácia-88,9%; desempenho do teste 0,929^d). A hiperandrogenemia foi considerada em mulheres que apresentaram testosterona total ou livre \geq ao 95º percentil das mulheres em idade reprodutiva que não apresentaram qualquer sinal ou sintoma da síndrome [27]. Mulheres menopausadas com SOP foram identificadas quando apresentaram dois dos três seguintes critérios: a) passado de oligo/amenorreia como descrito acima; b) hiperandrogenismo identificado pelo questionário de hirsutismo descrito, ou bioquímico, considerando o percentil 95 das mulheres menopausadas e c) resistência insulínica através do índice de HOMA (*Homeostasis Model Assessment*) $\geq 2,2$, obtido pela fórmula $\text{Insulina}_{\text{jejum}} \text{ (mU/l)} \times \text{Glicose}_{\text{jejum}} \text{ (mmol/l)} / 22,5$ [28]^e.

Os testes de glicemia de jejum, glicemia duas horas após a ingestão de 75g de glicose e a insulina foram realizados em amostras de plasma. Em amostras biológicas estocadas a -80°C , foram realizados testes hormonais para medir hormônios folículo-estimulante (FSH) e luteotrófico (LH), além da proteína carreadora de esteróides sexuais (SHBG) utilizando imunoenaios por quimioluminescência (Immulite 2000, Siemens Healthcare Diagnostics Products, Llamberis, United Kingdom). Os limites de sensibilidade dos ensaios foram de 0,1 mUI/ml para FSH e LH, e 0,02 nmol/l para o SHBG. A testosterona total também foi medida por quimioluminescência (Architect 2000, Abbott Laboratories, Illinois, USA) com sensibilidade mínima de 8ng/dl. A testosterona livre foi calculada com base nas medidas de testosterona total e SHBG segundo a fórmula de Vermeulen [29]. O índice de androgênios livres (IAL) foi calculado pela fórmula $T \text{ (nmol/l)} \times 100 / \text{SHBG (nmol/l)}$ [30]. Não foram realizadas

^d Gabrielli, L e Aquino, E M. Hirsutismo em estudos populacionais: um instrumento simplificado. Primeiro artigo desta tese, ainda não publicado.

^e Gabrielli, L; Aquino, E M e Almeida, M C C. Identificação de mulheres com a síndrome dos ovários policísticos após a menopausa: um desafio necessário. Segundo artigo dessa tese, ainda não publicado.

análises hormonais em mulheres que estavam em uso de contraceptivos. Foram consideradas menopausadas todas as mulheres que apresentaram $\text{FSH} \geq 25$ mUI/ml e um ano ou mais de amenorréia.

Análise dos dados

Foram analisadas as diferenças entre as proporções segundo extratos específicos, as quais foram testadas pelo χ^2 de Pearson, ou pelo teste exato de Fisher, adequado para as variáveis que apresentaram pequeno número de observações em alguns extratos. Foram estimadas as prevalências da SOP em cada categoria das variáveis e seus respectivos intervalos de confiança a 95% foram calculados pela técnica de Agresti-Coull [31]. As análises deste estudo foram feitas com o programa Stata 12.0 (StataCorp, College Station, Texas, USA).

Aspectos éticos

O ELSA-Brasil, por ser um estudo multicêntrico, foi aprovado pelo Conselho Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP) e pelos Comitês de Ética em Pesquisa de todas as instituições participantes. Em particular, este subprojeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Instituto de Saúde Coletiva da Universidade Federal da Bahia.

RESULTADOS

Participaram do estudo 1.188 mulheres com média de idade de 54,1 (\pm 9,1) anos, das quais 60% se encontravam menopausadas, segundo os critérios aqui definidos. Com uma proporção de 78,8% de autodeclaradas pretas ou pardas, pela classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística, 54,3% e 48,4% tinham ensino médio e universitário completos, respectivamente.

Das mulheres estudadas 53,1% responderam o questionário de hirsutismo, com 74,5% de respostas on-line e as demais por correio ou pessoalmente. Foram feitas dosagens hormonais em 77,3% das participantes e 98,7% responderam perguntas sobre o intervalo intermenstrual no questionário da linha de base do ELSA-Brasil. De todas as participantes 99,2% fizeram exames de glicose e insulina, permitindo o cálculo do HOMA (Figura 1).

A prevalência de mulheres com SOP foi estimada em 6,57% (IC 95% 5,22 – 8,13), nas quais 35,9% apresentaram hiperandrogenismo e oligomenorreia, 50% hiperandrogenismo e resistência insulínica, 10,3% oligomenorreia e resistência insulínica e 3,9% tinham os três critérios simultaneamente. Dentre essas mulheres, 47,4% tinham hirsutismo, 82,1% hiperandrogenemia, 50% oligomenorreia e 64,1% resistência insulínica.

A prevalência da SOP estava bem distribuída entre as diversas faixas etárias. Em relação à raça/cor da pele, também se observou uma relativa homogeneidade da ocorrência da síndrome. Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre as proporções de casos de SOP nos extratos das variáveis relacionadas à escolaridade, como anos de estudo, nível funcional, idade do término do ensino médio e mobilidade escolar intergeracional. Do mesmo modo, diferenças entre extratos de

variáveis relacionadas à vida familiar, como baixo peso ao nascer, número de irmãos e situação conjugal não atingiram níveis de significância estatística. (Tabela 1).

A SOP mostrou-se altamente prevalente entre mulheres com oligomenorreia, hirsutismo, e hiperandrogenemia, representada por aumento das testosteronas total, livre e IAL. Houve diferenças estatisticamente significantes entre aquelas que relataram não ter tido nascidos vivos, situação na qual foi estimada prevalência mais elevada da síndrome. Maior prevalência da SOP foi encontrada entre mulheres com diagnóstico médico prévio da síndrome, entre usuárias de contraceptivos orais e entre mulheres que gestaram duas ou menos vezes, não obstante os níveis limítrofes de significância estatística. Não se registrou diferença na ocorrência da SOP em mulheres com e sem infertilidade. (Tabela 2).

Em relação às características antropométricas relacionadas aos aspectos metabólicos, observou-se que a SOP ocorre mais nos extratos de sobrepeso e obesidade. O peso referido aos 20 anos não mostrou diferenças significativas na prevalência da SOP. Entretanto, quando se estimou a diferença entre o peso medido atualmente e o referido aos 20 anos, observou-se que, quando categorizado pelo primeiro quartil ou pela mediana, a síndrome foi bem mais prevalente no grupo que ganhou mais peso. O mesmo ocorreu com outras variáveis como a circunferência da cintura, a relação cintura/quadril e a intolerância à glicose isolada ou em conjunto com o DM2. Não houve diferenças estatisticamente significantes entre as prevalências de SOP entre mulheres diabéticas e não diabéticas (Tabela 3).

DISCUSSÃO

Este estudo descreveu a SOP do ponto de vista epidemiológico, explorando características sociodemográficas, reprodutivas, antropométricas e metabólicas numa população de mulheres maduras, predominantemente menopausadas.

A prevalência dos componentes da síndrome neste grupo mostra proporções comparáveis às observadas em estudos previamente realizados [32], inclusive no que diz respeito à resistência insulínica, um elemento não incluído até então como critério diagnóstico [7, 33, 34]. Estudo recente mostrou padrão de ocorrência semelhante aos aqui encontrados em relação à ocorrência de hiperandrogenismo, de resistência insulínica e de fenótipos não androgênicos [33].

Habitualmente a SOP é mais prevalente em grupos de mulheres mais jovens, o que não foi observado neste estudo, provavelmente pelo uso de critérios de classificação específicos para mulheres menopausadas, o que permitiu a identificação da síndrome em qualquer faixa etária. Não parece surpreendente a homogeneidade etária encontrada na distribuição de casos, ao se estudar um grupo de mulheres acima dos 35 anos. Os achados aqui descritos confirmam a constatação dos estudiosos do tema de que a SOP afeta igualmente mulheres de todos os grupos raciais [35, 36].

Dos poucos estudos que reportaram informações sobre a escolaridade das mulheres com a síndrome, todos apontaram para o maior nível de educação em mulheres afetadas [16, 18, 37, 38]. No presente estudo não foi possível confirmar esta associação. Em relação à escolaridade, a prevalência relativamente baixa de mulheres com pouca escolaridade e a conseqüente homogeneidade da população estudada levaram ao baixo poder amostral para detectar esta diferença. A variável construída para estudar a mobilidade escolar intergeracional relacionou os níveis educacionais maternos

e das participantes não mostrou maior prevalência de SOP nos extratos de escolaridade mãe/filha alta e ascendente. O único estudo que explorou essas variáveis, na perspectiva do curso de vida, utilizando o nível de educação dos pais como *proxi* de posição socioeconômica na infância, mostrou maior ocorrência da síndrome no grupo de escolaridade ascendente [38].

Apesar das prevalências da SOP terem se mostrado semelhantes entre as mulheres férteis e as que referiram infertilidade, pôde-se observar que a síndrome foi mais prevalente entre mulheres que tiveram menos gestações e, principalmente, entre aquelas que referiram não ter tido nenhum nascido vivo. Achados recentes mostraram que desfechos reprodutivos, no longo prazo, são surpreendentemente semelhantes aos das mulheres que não têm a síndrome, particularmente considerando os tratamentos de infertilidade e as técnicas de reprodução assistida [39]. No entanto, outros estudos mostraram que o aumento da resistência à insulina está relacionado ao maior risco de abortamento espontâneo [40, 41], que pode ocorrer em até 44% mulheres com SOP [42]. No presente estudo, a infertilidade foi definida pela ausência de concepção após um ano de exposição sem contracepção, o que exclui os abortamentos espontâneos.

Apesar de mais mulheres com o conhecimento prévio do diagnóstico da síndrome serem portadoras da SOP, segundo as definições deste estudo, a diferença entre os extratos não mostrou significância estatística, o que pode ser consequência das dificuldades diagnósticas inerentes à falta de padronização de critérios para a identificação desta condição. Não há como descartar a possibilidade do viés de diagnóstico ou também de rememoração [43].

O uso de contraceptivos orais (CO) constitui-se o tratamento mais comumente prescrito para tratar sintomas relacionados à síndrome, particularmente a irregularidade menstrual e o hirsutismo. Por este motivo esperava-se maior prevalência da SOP, do

que a encontrada, entre mulheres com uso atual ou passado de CO. Estes achados são consistentes, no entanto, com recente estudo populacional americano que não mostrou maior uso deste tipo de medicamento entre mulheres com SOP, quando comparadas com a população geral [44]. No Brasil registra-se um alto uso desse tipo de contracepção, em especial entre mulheres escolarizadas [45].

Em conjunto, a maior prevalência da SOP entre mulheres nas maiores faixas de IMC, circunferência da cintura e relação cintura/quadril são consistentes com achados de inúmeros estudos sobre o tema [46, 47]. Entretanto, observou-se que ao comparar as diferenças entre as medidas do peso atual e do peso referido aos 20 anos de idade, as mulheres com SOP foram mais prevalentes entre aquelas que ganharam mais peso. Estes achados são diferentes do que observou um estudo longitudinal que acompanhou por 21 anos um grupo de mulheres com SOP e não encontrou diferenças significativas na variação do peso entre casos e controles [48]. No entanto, um grupo de pesquisadores finlandeses, ao estudar uma coorte de nascimento, verificou que mulheres com SOP tinham peso normal na adolescência e aos 31 anos tiveram 44% mais chance de apresentar sobrepeso ou obesidade, resultados consistentes com os achados do presente estudo [49].

Com os dados desta pesquisa, não foi possível demonstrar a maior ocorrência de baixo peso ao nascer em mulheres com SOP e, não obstante vários estudos terem observado esta associação, este assunto permanece controverso. Alguns autores observaram que crianças com restrição de crescimento intrauterino apresentaram maior chance de desenvolver a síndrome, uma associação mediada pelo aparecimento precoce de pelos pubianos [1, 8], o que não foi estudado no ELSA-Brasil. Outros grupos de pesquisa não confirmaram estes achados [49, 50]. No contexto brasileiro, torna-se importante discutir a qualidade da informação sobre peso ao nascer. Dados sobre as

condições do nascimento são limitadas, em particular para a faixa etária das participantes deste estudo, pois somente a partir de 1990 foi instituída a obrigatoriedade do fornecimento da Declaração de Nascido Vivo, que contém informações sobre o recém-nascido, inclusive o peso ao nascer [51].

A maior prevalência das participantes com SOP entre as mulheres com os distúrbios mais comuns do metabolismo do carboidrato, representados por intolerância à glicose isoladamente, ou intolerância e DM2 em conjunto, está de acordo com a literatura do tema [52]. É provável que a baixa ocorrência e o tamanho da população estudada não tenham permitido o poder estatístico necessário para alcançar níveis de significância estatística em relação à prevalência de SOP em diabéticas.

Torna-se importante salientar que estudos que abordam aspectos socioeconômicos da SOP são escassos tanto na literatura nacional, quanto internacional. A abordagem epidemiológica do estudo da SOP aqui apresentada contribui para o conhecimento que vem se acumulando sobre o tema e abre a possibilidade para estudos futuros. No presente trabalho, os casos de SOP se originaram na linha de base do ELSA-Brasil, o que possibilitará análises futuras incluindo participantes de todos os centros, mas principalmente o aprofundamento da investigação testando hipóteses aqui exploradas em uma perspectiva longitudinal.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ibáñez L, Ptau N, Francois I, Zegher F: **Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls - relation to reduced fetal growth.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, **83**(10):3558-3562.
2. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y: **Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008, **139**(1):59-64.
3. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F: **The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011, **9**:39.
4. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E: **Phenotypes and enviromental factors - their influence in PCOS.** *Current Pharmaceutical Design* 2012, **18**(3):270-282.
5. Marin CM, Bartolucci AA, Azziz R: **Prevalence of insulin resistance in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) patients using the Homeostatic Measurement Assessment (HOMA-IR).** *Fertility and Sterility* 2003, **80**:274-275.
6. Goodarzi MO, Erickson S, Port SC, Jennrich RI, Korenman SG: **Relative impact of insulin resistance and obesity on cardiovascular risk factors in polycystic ovary syndrome.** *Metabolism* 2003, **52**(6):713-719.
7. DeUgarte CM, Bartolucci AA, Azziz R: **Prevalence of insulin resistance in the polycystic ovary syndrome using the homeostasis model assessment.** *Fertil Steril* 2005, **83**(5):1454-1460.

8. de Zegher F, Ibanez L: **Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2006, **86 Suppl 1**:S4-5.
9. Lee H, Oh J, Sung Y, Chung H: **Is insulin resistance an intrinsic defect in asian polycystic ovary syndrome?** *Yonsei Medical Journal* 2013, **54**(3):609-614.
10. Monnier L, Hanefeld M, Schnell O, Colette C, Owens D: **Insulin and atherosclerosis: How are they related?** *Diabetes & metabolism* 2013.
11. Muniyappa R, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ: **Cardiovascular actions of insulin.** *Endocrine reviews* 2007, **28**(5):463-491.
12. Escobar-Morreale HF, San Millan JL: **Abdominal adiposity and the polycystic ovary syndrome.** *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2007, **18**(7):266-272.
13. Marmot M, Smith G, Stansfeld S, Patel C, North F, Head J, White I, Brunner E, Feeney A: **Health inequalities among British civil servants - the Whitehall II study.** *The Lancet* 1991, **337**(8754):1387-1393.
14. Diez-Roux AV, Nieto FJ, Tyroler HA, Crum LD, Szklo M: **Social Inequalities and Atherosclerosis.** *American Journal of Epidemiology* 1995, **141**(10):960-972.
15. Sabin MA, Ford AL, Holly JM, Hunt LP, Crowne EC, Shield JP: **Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic.** *Archives of disease in childhood* 2006, **91**(2):126-130.
16. Di Fede G, Mansueto P, Longo RA, Rini G, Carmina E: **Influence of sociocultural factors on the ovulatory status of polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2009, **91**(5):1853-1856.

17. Merkin SS, Azziz R, Seeman T, Calderon-Margalit R, Daviglius M, Kiefe C, Matthews K, Sternfeld B, Siscovick D: **Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome.** *JOURNAL OF WOMEN'S HEALTH* 2011, **20**(3):413-419.
18. Gabrielli L, Aquino EM: **Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2012, **10**.
19. Davis SR, Knight S, White V, Claridge C, Davis BJ, Bell R: **Preliminary indication of a high prevalence of polycystic ovary syndrome in indigenous Australian women.** *Gynecological Endocrinology* 2002, **16**(6):443-446.
20. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JI, Hsueh WA, Yang H: **Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance.** *Fertil Steril* 2005, **84**(3):766-769.
21. Rodin DA, Bano G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS: **Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women.** *Clinical endocrinology* 1998, **49**(1):91-99.
22. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Palioura E, Kandaraki E, Livadas S: **Does polycystic ovary syndrome start in childhood?** *Pediatr Endocrinol Rev* 2008, **5**(4):904-911.
23. Ibanez L, Lopez-Bermejo A, Callejo J, Torres A, Cabre S, Dunger D, de Zegher F: **Polycystic ovaries in nonobese adolescents and young women with ovarian androgen excess: relation to prenatal growth.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(1):196-199.

24. Randeve HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H: **Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome.** *Endocrine reviews* 2012, **33**(5):812-841.
25. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA *et al*: **Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design.** *Am J Epidemiol* 2012, **175**(4):315-324.
26. Group PCW: **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2004, **81**(1):19-25.
27. Zhou Z, Ni R, Hong Y, Li Y, Wang Y, Zhao X, Yang D: **Defining hyperandrogenaemia according to the free androgen index in Chinese women: a cross-sectional study.** *Clinical endocrinology* 2012, **77**(3):446-452.
28. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, D F, Turner RC: **Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man.** *Diabetologia* 1985, **28**(7):412-419.
29. Vermeulen A, Verdonck L, Kaufman JM: **A critical evaluation of simple methods for the estimation of free testosterone in serum.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 1999, **84**(10):3667-3672.
30. Mathur RS, Moody LO, Landgrebe S, Williamson HO: **Plasma androgens and sex hormone-binding globulin in the evaluation of hirsute females.** *Fertility and Sterility* 1981, **35**(1):29-35.
31. Agresti A CB: **Approximate is better than "Exact" for interval estimation of binomial proportions.** *Amer Statist* 1998, **52**(2):8.

32. Sharma A, Atiomo W: **Recent developments in polycystic ovary syndrome.** *Current Obstetrics & Gynaecology* 2003, **13**(5):281-286.
33. Moghetti P, Tosi F, Bonin C, Di Sarra D, Fiers T, Kaufman JM, Giagulli VA, Signori C, Zambotti F, Dall'Alda M *et al*: **Divergences in insulin resistance between the different phenotypes of the polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013, **98**(4):E628-637.
34. Lee H, Oh JY, Sung YA, Chung H: **Is insulin resistance an intrinsic defect in asian polycystic ovary syndrome?** *Yonsei medical journal* 2013, **54**(3):609-614.
35. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R: **Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998, **83**(9):3078-3082.
36. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS: **Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(4):1357-1363.
37. Cronin L, Guyatt G, Griffith L, Wong E, Azziz R, Futterweit W, Cook D, Dunaif A: **Development of a Health-Related Quality-of-Life Questionnaire (PCOSQ) for Women with Polycystic Ovary Syndrome PCOS.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, **83**(6):1976-1987.
38. Merkin SS, Azziz R, Seeman T, Calderon-Margalit R, Daviglius M, Kiefe C, Matthews K, Sternfeld B, Siscovick D: **Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome.** *J Womens Health (Larchmt)* 2011, **20**(3):413-419.

39. Hudecova M, Jan H, Christian B, Poromaa Inger S: **Long-term reproductive and metabolic consequences of PCOS.** *Current Diabetes Review* 2012, **8**(6):444-451.
40. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S, Roberts KA, Nestler JE: **Effects of Metformin on Early Pregnancy Loss in the Polycystic Ovary Syndrome.** *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2002, **87**(2):524-529.
41. Hong Y, Xie QX, Chen CY, Yang C, Li YZ, Chen DM, Xie MQ: **Insulin resistance in first-trimester pregnant women with pre-pregnant glucose tolerance and history of recurrent spontaneous abortion.** *J Biol Regul Homeost Agents* 2013, **27**(1):225-231.
42. Glueck CJ, Wang P, Fontaine RN, Sieve-Smith L, Tracy T, Moore SK: **Plasminogen activator inhibitor activity: an independent risk factor for the high miscarriage rate during pregnancy in women with polycystic ovary syndrome.** *Metabolism: clinical and experimental* 1999, **48**(12):1589-1598.
43. Ning N, Balen A, Brezina PR, Leong M, Shoham Z, Wallach EE, Zhao Y: **How to recognize PCOS: results of a web-based survey at IVF-worldwide.com.** *Reproductive biomedicine online* 2013, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.01.009>.
44. Bird ST, Hartzema AG, Brophy JM, Etminan M, Delaney JA: **Risk of venous thromboembolism in women with polycystic ovary syndrome: a population-based matched cohort analysis.** *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 2013, **185**(2):E115-120.
45. Souza JMM, M PS, Uchimura NS, Souza F: **Utilização de métodos contraceptivos entre as usuárias da rede pública de saúde do Município de Maringá-PR.** *Rev Bras Ginecol Obstet* 2006, **28**(5):271-277.

46. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E: **Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease.** *Menopause* 2007, **14**(2):284-292.
47. Glintborg D, Mumm H, Ravn P, Andersen M: **Age associated differences in prevalence of individual rotterdam criteria and metabolic risk factors during reproductive age in 446 caucasian women with polycystic ovary syndrome.** *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 2012, **44**(9):694-698.
48. Schmidt J, Brannstrom M, Landin-Wilhelmsen K, Dahlgren E: **Reproductive hormone levels and anthropometry in postmenopausal women with polycystic ovary syndrome (PCOS): a 21-year follow-up study of women diagnosed with PCOS around 50 years ago and their age-matched controls.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(7):2178-2185.
49. Laitinen J, Taponen S, Martikainen H, Pouta A, Millwood I, Hartikainen AL, Ruokonen A, Sovio U, McCarthy MI, Franks S *et al*: **Body size from birth to adulthood as a predictor of self-reported polycystic ovary syndrome symptoms.** *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003, **27**(6):710-715.
50. Legro RS, Roller RL, Dodson WC, Stetter CM, Kunselman AR, Dunaif A: **Associations of birthweight and gestational age with reproductive and metabolic phenotypes in women with polycystic ovarian syndrome and their first-degree relatives.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(2):789-799.
51. Costa CE, Gotlieb SLD: **Estudo epidemiológico do peso ao nascer a partir da Declaração de Nascido Vivo.** *Rev Saúde Pública* 1998, **32**(4):328-334.

52. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE:
Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(12):4546-4556.

Tabela 1. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos segundo características sociodemográficas em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil (n=1188). Salvador, Brasil, 2008 - 2010.

| Variáveis | n | Prevalência da SOP | | p |
|---|------|--------------------|----------------|--------------------|
| | | (%) | IC | |
| SOP | 78 | 6,57 | (5,22 - 8,13) | |
| Idade | | | | 0,121 |
| 35-55 | 617 | 6,32 | (4,53 - 8,54) | |
| 55-74 | 571 | 6,83 | (4,90 - 9,22) | |
| Raça/cor^a | | | | 0,512 ^b |
| Preta | 405 | 5,68 | (3,63 - 8,40) | |
| Parda | 510 | 6,86 | (4,82 - 9,42) | |
| Branca | 217 | 7,37 | (4,27 - 11,70) | |
| Amarela | 15 | 6,67 | (0,17 - 31,95) | |
| Indígena | 14 | 14,29 | (1,78 - 42,81) | |
| Anos de estudo | | | | 0,127 ^b |
| < 11 anos | 124 | 3,23 | (0,89 - 8,05) | |
| ≥ 11 anos | 1064 | 6,95 | (5,50 - 8,65) | |
| Nível funcional | | | | 0,264 |
| Apoio | 355 | 5,07 | (3,03 - 7,90) | |
| Técnico | 455 | 7,91 | (5,60 - 10,79) | |
| Docente/Superior | 378 | 6,35 | (4,11 - 9,30) | |
| Situação conjugal | | | | 0,793 |
| Solteiras | 158 | 7,59 | (3,99 - 12,89) | |
| Unidas | 570 | 6,14 | (4,31 - 8,44) | |
| Separadas | 460 | 6,74 | (4,63 - 9,43) | |
| Peso ao nascer (kg) | | | | 0,866 ^b |
| < 2,5 | 51 | 5,88 | (1,23 - 16,24) | |
| 2,5 — 4,0 | 823 | 7,29 | (5,16 - 9,29) | |
| ≥ 4,0 | 67 | 5,97 | (1,65 - 14,59) | |
| Número de irmãos | | | | 0,732 |
| ≤ 3 | 316 | 6,96 | (4,41 - 10,35) | |
| > 3 | 828 | 6,40 | (4,83 - 8,29) | |
| Idade terminou o ensino médio | | | | 0,381 |
| ≤ 20 anos | 731 | 7,52 | (5,72 - 9,68) | |
| > 20 anos | 316 | 6,01 | (3,66 - 9,23) | |
| Mobilidade escolar intergeracional | | | | 0,516 ^b |
| Alta ^c | 265 | 6,79 | (4,08 - 10,52) | |
| Ascendente | 782 | 7,16 | (5,46 - 9,20) | |
| Baixa | 103 | 3,88 | (1,07 - 9,45) | |

^a Segundo classificação do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (IBGE); ^b Teste exato de Fisher; ^c Incluída a categoria descendente.

Tabela 2. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos segundo características reprodutivas em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil (n=1188). Salvador, Brasil, 2008 - 2010.

| Variáveis | n | Prevalência da SOP | | p |
|---|------|--------------------|-----------------|-------|
| | | (%) | IC | |
| SOP^a | 78 | 6,57 | (5,22 - 8,13) | |
| Oligomenorreia | | | | 0,000 |
| Sim | 69 | 39,13 | (27,60 - 51,63) | |
| Não | 1104 | 4,62 | (3,46 - 6,03) | |
| Hirsutismo^b | | | | 0,000 |
| Sim | 165 | 22,42 | (16,31 - 29,56) | |
| Não | 465 | 3,01 | (1,66 - 4,10) | |
| Testosterona total | | | | 0,000 |
| ≥ 55 ng/dl | 45 | 37,78 | (23,77 - 53,46) | |
| < 55 ng/dl | 873 | 5,73 | (4,28 - 7,48) | |
| Índice de andrógenos livres | | | | 0,000 |
| ≥ 5,8 % | 46 | 50,00 | (34,90 - 65,00) | |
| < 5,8 % | 872 | 5,05 | (3,69 - 6,71) | |
| Testosterona livre | | | | 0,000 |
| ≥ 8,5 pg/ml | 25 | 50,00 | (35,53 - 64,47) | |
| < 8,5 pg/ml | 868 | 4,94 | (3,51 - 6,49) | |
| Infertilidade^c | | | | 0,937 |
| Sim | 170 | 6,47 | (3,27 - 11,28) | |
| Não | 1010 | 6,63 | (5,18 - 8,35) | |
| Diagnóstico médico prévio de SOP | | | | 0,105 |
| Sim | 131 | 9,92 | (5,39 - 16,37) | |
| Não | 1049 | 6,20 | (4,81 - 7,83) | |
| Nº de gestações | | | | 0,093 |
| 0 a 2 | 650 | 7,69 | (5,76 - 10,02) | |
| 3 ou mais | 533 | 5,25 | (3,52 - 7,50) | |
| Contraceptivo oral^d | | | | 0,092 |
| Sim | 812 | 7,39 | (5,69 - 9,41) | |
| Não | 376 | 4,79 | (2,86 - 7,46) | |
| Nascidos vivos | | | | 0,011 |
| Nenhum | 83 | 14,46 | (7,70 - 23,89) | |
| 1 ou 2 | 590 | 6,1 | (4,31 - 8,35) | |
| 3 ou mais | 515 | 5,83 | (3,96 - 8,21) | |

^a Síndrome dos ovários policísticos; ^b ≥ 5 pontos no Questionário de Hirsutismo com cinco áreas corporais; ^c Um ano ou mais sem engravidar, quando exposta; ^d Uso atual ou passado.

Tabela 3. Prevalência da síndrome dos ovários policísticos por categorias de características metabólicas em mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte do ELSA-Brasil (n=1188). Salvador, Brasil, 2008 - 2010.

| Variáveis | Prevalência da SOP | | | p |
|--|--------------------|------|----------------|-------|
| | n | (%) | IC | |
| SOP^a | 78 | 6,57 | (5,22 - 8,13) | |
| IMC^b | | | | 0,001 |
| Peso normal | 439 | 3,19 | (1,75 - 5,29) | |
| Sobrepeso | 446 | 7,85 | (5,53 - 10,75) | |
| Obesidade | 301 | 9,63 | (6,55 - 13,54) | |
| Peso aos 20 anos | | | | 0,639 |
| < 50 kg | 531 | 6,21 | (4,32 - 8,62) | |
| ≥ 50 kg | 623 | 6,90 | (5,04 - 9,19) | |
| Peso atual - Peso 20 anos^c | | | | 0,008 |
| < 9 kg | 283 | 3,18 | (1,46 - 5,95) | |
| ≥ 9 kg | 869 | 7,71 | (6,02 - 9,69) | |
| Peso atual - Peso 20 anos^d | | | | 0,006 |
| < 16 kg | 568 | 4,58 | (3,01 - 6,64) | |
| ≥ 16 kg | 584 | 8,56 | (6,42 - 11,13) | |
| Circunferência da cintura | | | | 0,003 |
| < 88 cm | 559 | 4,29 | (2,77 - 6,32) | |
| ≥ 88 cm | 629 | 8,59 | (6,52 - 11,05) | |
| Relação cintura/quadril | | | | 0,048 |
| < 0,80 | 258 | 3,88 | (1,87 - 7,01) | |
| ≥ 0,80 | 928 | 7,33 | (5,74 - 9,20) | |
| Intolerância à glicose^e | | | | 0,009 |
| Sim | 314 | 9,24 | (6,27 - 12,99) | |
| Não | 758 | 5,01 | (3,57 - 6,82) | |
| DM2 ou IG^f | | | | 0,003 |
| Sim | 461 | 9,11 | (6,65 - 12,12) | |
| Não | 625 | 4,60 | (3,13 - 6,50) | |
| Diabetes mellitus tipo 2 | | | | 0,167 |
| Sim | 140 | 9,29 | (5,04 - 15,36) | |
| Não | 1048 | 6,20 | (4,82 - 7,84) | |

^a Síndrome dos ovários policísticos; ^b Índice de massa corpórea (peso/altura²); ^c Ponto de corte no 1º quartil da distribuição; ^d Ponto de corte na mediana; ^e Definida como glicemia 2h após a ingestão de glicose ≥ 140 e < 200mg/dl; ^f Intolerância à glicose.

| | |
|--|--------------------------------|
| Mulheres trabalhadoras da UFBA participantes da coorte ELSA-Brasil (n=1188) | |
| HOMA (n=1179) | RI (n=395) |
| Questionário ELSA Bloco de mulheres (n=1173) | Disfunção menstrual (n=108) |
| Exames hormonais (n=918) | Andrógenos anormais (n=72) |
| Questionário de hirsutismo (n=631) | Hirsutismo (n=165) |
| Síndrome dos ovários policísticos (n=78) | |

Figura 1. Número de participantes envolvidas em cada uma das etapas de identificação dos componentes da síndrome dos ovários policísticos

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Esta tese estudou a síndrome dos ovários policísticos (SOP), um tema instigante, no campo das doenças crônicas e não transmissíveis e que está no centro das discussões sobre a saúde das mulheres. Esta síndrome é considerada um fator de risco para o diabetes *mellitus* tipo 2 e, potencialmente, para as doenças cardiovasculares. Ocupa um espaço importante na atual pandemia da obesidade, já que com ela se interrelaciona, ora como causa, ora como efeito.

Este trabalho tratou de uma temática pouco explorada no Brasil, principalmente nos seus aspectos epidemiológicos. Contribuiu com a proposição de instrumentos que possibilitam a pesquisa sobre a SOP em estudos populacionais, especialmente os longitudinais, adequados à investigação causal.

Construiu e validou um instrumento de pesquisa epidemiológica para mensurar hirsutismo, propôs e estudou critérios para a identificação da síndrome na menopausa e trouxe à discussão a epidemiologia da SOP nos seus aspectos sociodemográficos, reprodutivos e metabólicos.

Ao se utilizar dados transversais oriundos do estudo de linha de base do ELSA-Brasil, discutir a possibilidade do viés de memória é necessário, uma vez que alguns eventos de interesse ocorreram no passado para parte expressiva das mulheres. Particular atenção teve que ser dada à história menstrual, uma vez que a maior parte delas já tinha passado pela menopausa. O estudo transversal também não permite estabelecer com segurança a temporalidade dos eventos e, portanto, a relação causal entre eles.

Por motivos operacionais relativos à aplicação do questionário de hirsutismo e especialmente aos exames de laboratório, não foi possível envolver os outros centros de

investigação do ELSA-Brasil, o que reduziu, nesta etapa, o poder amostral e a heterogeneidade da população de estudo, provavelmente limitando a análise de determinantes sociais, particularmente na perspectiva do curso de vida.

Contribuir para a compreensão dos fenômenos que envolvem esta síndrome, aparentemente tão heterogênea, poderá abrir espaço para a identificação de características associadas à morbimortalidade e dar lugar à prevenção de desfechos graves, com a racionalização de recursos para intervir de modo preciso nas mulheres sob maior risco. Os conhecimentos produzidos poderão ajudar a subsidiar protocolos de atendimento para a identificação dessas mulheres, em particular, mas não exclusivamente, na atenção primária de saúde. Diagnosticar a SOP de modo preciso, em qualquer momento da vida de uma mulher, poderá estimular intervenções adequadas, tanto preventivas como terapêuticas.

Estudar este tema no ELSA-Brasil traz consigo a grande potencialidade de permitir estudos posteriores na perspectiva transversal, envolvendo as mulheres dos seis centros. O questionário de hirsutismo que resultou da pesquisa desta tese foi incluído na Onda 2 do estudo e, o hirsutismo assim identificado, mostrou forte correlação com os níveis de testosterona, garantindo a viabilidade do estudo da SOP em toda coorte ELSA. Do mesmo modo, o acompanhamento dos casos de SOP na perspectiva longitudinal, poderá contribuir para a elucidação dos riscos a que essas mulheres estão submetidas. Neste contexto, essa excepcional plataforma de pesquisa, que já produziu alguns milhares de variáveis por participante, possibilitará o estudo das interrelações da síndrome com uma variada gama de aspectos, desde os genômicos, até os macrossociais.

Por fim, é importante salientar que são muitas as controvérsias em torno da SOP, desde a sua nomenclatura, passando pelos critérios diagnósticos e chegando ao

paradoxo de predispor mulheres aos fatores de risco cardiovascular e não concorrer para o maior número de eventos e mortes relacionadas a estes riscos. Esta tese ajuda a manter o canal aberto para essas discussões, e dá corpo a esta linha de pesquisa em direção a estudos futuros.

REFRÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Daly A: **Diabesity: the deadly pentad disease.** *Diabetes Educ* 1994, **20**(2):156 - 158.
2. Aquino EML, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, Lotufo PA, Mill JG, Molina MDC, Mota ELA *et al*: **Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design.** *American journal of epidemiology* 2012, **175**(4):315-324.
3. Dokras A: **Cardiovascular disease risk in women with PCOS.** *Steroids* 2013.
4. Stein IF, Leventhal ML: **Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries.** *American journal of obstetrics and gynecology* 1935, **29**:181-191.
5. Knochenhauer ES, Key TJ, Kahsar-Miller M, Waggoner W, Boots LR, Azziz R: **Prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected black and white women of the southeastern United States: a prospective study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1998, **83**(9):3078-3082.
6. Asuncion M, Calvo RM, San Millan JL, Sancho J, Avila S, Escobar-Morreale HF: **A prospective study of the prevalence of the polycystic ovary syndrome in unselected Caucasian women from Spain.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2000, **85**(7):2434-2438.
7. Diamanti-Kandarakis E, Kouli CR, Bergiele AT, Filandra FA, Tsianateli TC, Spina GG, Zapanti ED, Bartzis MI: **A survey of the polycystic ovary syndrome in the Greek island of Lesbos: hormonal and metabolic profile.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999, **84**(11):4006-4011.

8. Michelmore KF, Balen AH, Dunger DB, Vessey MP: **Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features in young women.** *Clinical endocrinology* 1999, **51**(6):779-786.
9. Azziz R: **Androgen Excess in Women: Experience with Over 1000 Consecutive Patients.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004, **89**(2):453-462.
10. Kumarapeli V, Seneviratne RA, Wijeyaratne CN, Yapa RM, Dodampahala SH: **A simple screening approach for assessing community prevalence and phenotype of polycystic ovary syndrome in a semi-urban population in Sri Lanka.** *American journal of epidemiology* 2008, **168**(3):321-328.
11. Chen X, Yang D, Mo Y, Li L, Chen Y, Huang Y: **Prevalence of polycystic ovary syndrome in unselected women from southern China.** *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology* 2008, **139**(1):59-64.
12. Tehrani FR, Simbar M, Tohidi M, Hosseinpanah F, Azizi F: **The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample of Iranian population: Iranian PCOS prevalence study.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2011, **9**:39.
13. Gabrielli L, Aquino EM: **Polycystic ovary syndrome in Salvador, Brazil: a prevalence study in primary healthcare.** *Reproductive biology and endocrinology : RB&E* 2012, **10**.
14. Legro RS: **Diagnostic criteria in polycystic ovary syndrome.** *Seminars in reproductive medicine* 2003, **21**(3):267-275.
15. Speroff L GR, Kase NG: **Anovulation and the Polycystic Ovary.** In: *Clinical Gynecologic Endocrinology and Infertility*. Edited by Weinberg R, 7th edn. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins; 2005: 465-498.

16. Ehrmann DA: **Polycystic ovary syndrome.** *The New England journal of medicine* 2005, **352**(12):1223-1236.
17. Spritzer PM: **Revisitando o Hirsutismo.** *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia* 2002, **46**(2).
18. Murphy MK, Hall JE, Adams JM, Lee H, Welt CK: **Polycystic ovarian morphology in normal women does not predict the development of polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(10):3878-3884.
19. Adams JM, Taylor AE, Crowley WF, Jr., Hall JE: **Polycystic ovarian morphology with regular ovulatory cycles: insights into the pathophysiology of polycystic ovarian syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004, **89**(9):4343-4350.
20. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S: **Polycystic ovaries--a common finding in normal women.** *The Lancet* 1988, **331**(8590):870-872.
21. Clayton R, Ogden V, Hodgkinson J, Worswick L, Rodin DA, Dyer S, Meade TW: **How common are polycystic ovaries in normal women and what is their significance for the fertility of the population?** *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992, **37**(2):127-134.
22. Farquhar CM, Birdsall M, Manning P, Mitchell JM, France JT: **The prevalence of polycystic ovaries on ultrasound scanning in a population of randomly selected women.** *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 1994, **34**(1):67-72.
23. Pembe AB, Abeid MS: **Polycystic ovaries and associated clinical and biochemical features among women with infertility in a tertiary hospital in Tanzania.** *Tanzan J Health Res* 2009, **11**(4):175-180.

24. Ezeh U, Yildiz BO, Azziz R: **Referral Bias in Defining the Phenotype and Prevalence of Obesity in Polycystic Ovary Syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2013.
25. Ning N, Balen A, Brezina PR, Leong M, Shoham Z, Wallach EE, Zhao Y: **How to recognize PCOS: results of a web-based survey at IVF-worldwide.com.** *Reproductive biomedicine online* 2013,
<http://dx.doi.org/10.1016/j.rbmo.2013.01.009>.
26. Fernández-Morales D: **Manifestaciones clínicas del síndrome del ovario poliúístico.** *Acta Médica Costarricense* 2005, **47**(4):180-185.
27. Legro RS, Kunselman AR, Dodson WC, Dunaif A: **Prevalence and predictors of risk for type 2 diabetes mellitus and impaired glucose tolerance in polycystic ovary syndrome: a prospective, controlled study in 254 affected women.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 1999, **84**(1):165-169.
28. PCOS Consensus Workshop Group: **Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2004, **81**(1):19-25.
29. Soares EM, Azevedo GD, Gadelha RG, Lemos TM, Maranhao TM: **Prevalence of the metabolic syndrome and its components in Brazilian women with polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2008, **89**(3):649-655.
30. Chang AY, Wild RA: **Characterizing cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome: more than the sum of its parts?** *Seminars in reproductive medicine* 2009, **27**(4):299-305.
31. Cho LW, Randeve HS, Atkin SL: **Cardiometabolic aspects of polycystic ovarian syndrome.** *Vascular Health and Risk Management* 2007, **3**(1):55-63.

32. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE *et al*: **The Androgen Excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: the complete task force report.** *Fertil Steril* 2009, **91**(2):456-488.
33. Carmina E, Legro RS, Stamets k, Lowell J, Lobo RA: **Difference in body weight between American and Italian women with polycystic ovary syndrome - influence of the diet.** *Human Reproduction* 2003, **18**(11):2289-2293.
34. Peppard HR, Marfori J, Iuorno MJ, Nestler JE: **Prevalence of Polycystic Ovary Syndrome Among Premenopausal Women With Type 2 Diabetes.** *Diabetes Care* 2001, **24**(6):1050-1052.
35. Elting MW, Korsen TJM, Bezemer PD, Schoemaker J: **Prevalence of diabetes mellitus, hypertension and cardiac complaints in a follow-up study of a Dutch PCOS population.** *Human Reproduction* 2001, **16**(3):556-560.
36. Glueck CJ, Morrison JA, Goldenberg N, Wang P: **Coronary heart disease risk factors in adult premenopausal white women with polycystic ovary syndrome compared with a healthy female population.** *Metabolism: clinical and experimental* 2009, **58**(5):714-721.
37. Lo JC, Feigenbaum SL, Yang J, Pressman AR, Selby JV, Go AS: **Epidemiology and adverse cardiovascular risk profile of diagnosed polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(4):1357-1363.
38. Randeva HS, Tan BK, Weickert MO, Lois K, Nestler JE, Sattar N, Lehnert H: **Cardiometabolic aspects of the polycystic ovary syndrome.** *Endocrine reviews* 2012, **33**(5):812-841.

39. Diamanti-Kandarakis E, Christakou C, Marinakis E: **Phenotypes and environmental factors - their influence in PCOS**. *Current Pharmaceutical Design* 2012, **18**(3):270-282.
40. Diamanti-Kandarakis E, Christakou CD, Kandaraki E, Economou FN: **Metformin: an old medication of new fashion: evolving new molecular mechanisms and clinical implications in polycystic ovary syndrome**. *European journal of endocrinology / European Federation of Endocrine Societies* 2010, **162**(2):193-212.
41. PCOS Consensus Workshop Group: **Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS)**. *Hum Reprod* 2012, **27**(1):14-24.
42. Bird ST, Hartzema AG, Etminan M, Brophy JM, Delaney JA: **Polycystic ovary syndrome and combined oral contraceptive use: a comparison of clinical practice in the United States to treatment guidelines**. *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013, **29**(4):365-369.
43. Sharma ST, Nestler JE: **Prevention of diabetes and cardiovascular disease in women with PCOS: treatment with insulin sensitizers**. *Best practice & research Clinical endocrinology & metabolism* 2006, **20**(2):245-260.
44. Atkin S: **Cardiovascular disease in polycystic ovary syndrome**. *Clinical endocrinology* 2013.
45. Taponen S, Martikainen H, Jarvelin M, Sovio U, Laitinen J, Pouta A, Hartikainen A, Mccarthy MI, Franks S, Paldanius M *et al*: **Metabolic Cardiovascular Disease Risk Factors in Women with Self-Reported Symptoms of Oligomenorrhea and/or Hirsutism: Northern Finland Birth**

- Cohort 1966 Study.** *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004, **89**(5):2114-2118.
46. Dunaif A, Sorbara L, Delson R, Green G: **Ethnicity and polycystic ovary syndrome are associated with independent and additive decreases in insulin action in Caribbean-Hispanic women.** *Diabetes* 1993, **42**(10):1462-1468.
47. Goldstein LB: **Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council: Cosponsored by the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease Interdisciplinary Working Group; Cardiovascular Nursing Council; Clinical Cardiology Council; Nutrition, Physical Activity, and Metabolism Council; and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group: The American Academy of Neurology affirms the value of this guideline.** *Circulation* 2006, **113**(24):e873-e923.
48. Sabin MA, Ford AL, Holly JM, Hunt LP, Crowne EC, Shield JP: **Characterisation of morbidity in a UK, hospital based, obesity clinic.** *Archives of disease in childhood* 2006, **91**(2):126-130.
49. Legro RS, Roller RL, Dodson WC, Stetter CM, Kunselman AR, Dunaif A: **Associations of birthweight and gestational age with reproductive and metabolic phenotypes in women with polycystic ovarian syndrome and their first-degree relatives.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(2):789-799.
50. Anderson H, Fogel N, Grebe SK, Singh RJ, Taylor RL, Dunaif A: **Infants of women with polycystic ovary syndrome have lower cord blood androstenedione and estradiol levels.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(5):2180-2186.

51. de Zegher F, Ibanez L: **Prenatal growth restraint followed by catch-up of weight: a hyperinsulinemic pathway to polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2006, **86 Suppl 1**:S4-5.
52. Galobardes B, Lynch JW, Davey Smith G: **Childhood socioeconomic circumstances and cause-specific mortality in adulthood: systematic review and interpretation.** *Epidemiologic reviews* 2004, **26**:7-21.
53. Krieger N: **A glossary for social epidemiology.** *Journal of Epidemiology & Community Health* 2001, **55**(10):693-700.
54. Brown AF, Ettner SL, Piette J, Weinberger M, Gregg E, Shapiro MF, Karter AJ, Safford M, Waitzfelder B, Prata PA *et al*: **Socioeconomic position and health among persons with diabetes mellitus: a conceptual framework and review of the literature.** *Epidemiologic reviews* 2004, **26**:63-77.
55. Goodarzi MO, Quinones MJ, Azziz R, Rotter JJ, Hsueh WA, Yang H: **Polycystic ovary syndrome in Mexican-Americans: prevalence and association with the severity of insulin resistance.** *Fertil Steril* 2005, **84**(3):766-769.
56. Rodin DA, Bano G, Bland JM, Taylor K, Nussey SS: **Polycystic ovaries and associated metabolic abnormalities in Indian subcontinent Asian women.** *Clinical endocrinology* 1998, **49**(1):91-99.
57. Davis SR, Knight S, White V, Claridge C, Davis BJ, Bell R: **Preliminary indication of a high prevalence of polycystic ovary syndrome in indigenous Australian women.** *Gynecological Endocrinology* 2002, **16**(6):443-446.
58. Boyle JA, Cunningham J, O'Dea K, Dunbar T, Norman RJ: **Prevalence of polycystic ovary syndrome in a sample of Indigenous women in Darwin, Australia.** *The Medical Journal of Australia* 2011, **196**(1):62-66.

59. Loucks EB, Rehkopf DH, Thurston RC, Kawachi I: **Socioeconomic disparities in metabolic syndrome differ by gender: evidence from NHANES III.** *Annals of epidemiology* 2007, **17**(1):19-26.
60. Kitzinger C, Willmott J: **The thief of womanhood - women's experience of polycystic ovarian syndrome.** *Social Science & Medicine* 2002, **54**(3):349-461.
61. Kumarapeli V, Seneviratne Rde A, Wijeyaratne C: **Health-related quality of life and psychological distress in polycystic ovary syndrome: a hidden facet in South Asian women.** *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2011, **118**(3):319-328.
62. Drosdzol A, Skrzypulec V, Plinta R: **Quality of life, mental health and self-esteem in hirsute adolescent females.** *Journal of psychosomatic obstetrics and gynaecology* 2010, **31**(3):168-175.
63. Manlove HA, Guillermo C, Gray PB: **Do women with polycystic ovary syndrome (PCOS) report differences in sex-typed behavior as children and adolescents?: Results of a pilot study.** *Annals of human biology* 2008, **35**(6):584-595.
64. Agrawal R, Sharma S, Bekir J, Conway G, Bailey J, Balen AH, Prelevic G: **Prevalence of polycystic ovaries and polycystic ovary syndrome in lesbian women compared with heterosexual women.** *Fertility and Sterility* 2004, **82**(5):1352-1357.
65. De Sutter P, Dutré T, Vanden Meerschaut F, Stuyver I, Van Maele G, Dhont M: **PCOS in lesbian and heterosexual women treated with artificial donor insemination.** *Reprod Biom Online* 2008, **17**(3):398-402.
66. Smith HA, Markovic N, Matthews AK, Danielson ME, Kalro BN, Youk AO, Talbott EO: **A comparison of polycystic ovary syndrome and related factors**

- between lesbian and heterosexual women.** *Women's health issues : official publication of the Jacobs Institute of Women's Health* 2011, **21**(3):191-198.
67. Orio F, Palomba S, Colao A: **Cardiovascular risk in women with polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2006, **86 Suppl 1**:S20-21.
68. Lord J, Wilkin T: **Polycystic ovary syndrome and fat distribution: the central issue?** *Human fertility (Cambridge)* 2002, **5**(2):67-71.
69. Salehi M, Bravo-Vera R, Sheikh A, Gouller A, Poretsky L: **Pathogenesis of polycystic ovary syndrome: what is the role of obesity?** *Metabolism: clinical and experimental* 2004, **53**(3):358-376.
70. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E: **Searching for polycystic ovary syndrome in postmenopausal women: evidence of a dose-effect association with prevalent cardiovascular disease.** *Menopause* 2007, **14**(2):284-292.
71. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Odén A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA: **Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones.** *Fertility and Sterility* 1992, **57**(3):505-513.
72. Cibula D, Cífková R, Fanta M, Poledne R: **Increased risk of NIDD, arterial hypertension and coronary artery disease in perimenopausal women with a history of PCOS.** *Human Reproduction* 2000, **15**(4):785-789.
73. Pierpoint T, McKeigue PM, Isaacs AJ, Wild SH, Jacobs HS: **Mortality of Women with Polycystic Ovary Syndrome at Long-term Follow-up.** *Journal of clinical epidemiology* 1998, **5**(7):581-586.
74. Azziz R: **Diagnostic criteria for polycystic ovary syndrome: a reappraisal.** *Fertil Steril* 2005, **83**(5):1343-1346.

75. Krentz AJ, Barrett-Connor E: **Reduced serum ghrelin in a putative postmenopausal polycystic ovary syndrome phenotype.** *Fertility and sterility* 2009, **92**(5):1753-1754.
76. Krentz AJ, von Muhlen D, Barrett-Connor E: **Adipocytokine profiles in a putative novel postmenopausal polycystic ovary syndrome (PCOS) phenotype parallel those in premenopausal PCOS: the Rancho Bernardo Study.** *Metabolism: clinical and experimental* 2012, **61**(9):1238-1241.
77. Shaw LJ, Merz CNB, Azziz R, Stanczyk FZ, Sopko G, Braunstein GD, Kelsey SF, Kip KE, Cooper-DeHoff RMB, Johnson D *et al*: **Postmenopausal women with a history of irregular menses and elevated androgen measurements at high risk for worsening cardiovascular event-free survival: results from the National Institutes of Health--National Heart, Lung, and Blood Institute sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2008, **93**(4):1276-1284.
78. Salley KE, Wickham EP, Cheang KI, Essah PA, Karjane NW, Nestler JE: **Glucose intolerance in polycystic ovary syndrome--a position statement of the Androgen Excess Society.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2007, **92**(12):4546-4556.
79. Teede HJ, Norman RJ: **Polycystic ovarian syndrome - insights into the enigma that is PCOS today.** *Endocrine* 2006, **30**(1):1-2.
80. de Padua Mansur A, de F, aacute, tima Marinho do Souza M, Favarato D, eacute, rio, Avakian SD, Machado C, sar LA *et al*: **Stroke and Ischemic Heart Disease Mortality Trends in Brazil from 1979 to 1996.** *Neuroepidemiology* 2003, **22**(3):179-183.

81. Mendis S, Puska P, Norrving B: **Global Atlas on cardiovascular disease prevention and control.** *World Health Organization* 2011.
82. Schmidt MI, Duncan BB, Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, Barreto SM, Chor D, Menezes PR: **Chronic non-communicable diseases in Brazil - burden and current challenges.** *Lancet* 2011, **377**(9781):1949-1961.
83. Rodriguez T, Malvezzi M, Chatenoud L, Bosetti C, Levi F, Negri E, La Vecchia C: **Trends in mortality from coronary heart and cerebrovascular diseases in the Americas: 1970-2000.** *Heart* 2006, **92**(4):453-460.
84. Mosca L, Manson JE, Sutherland SE, Langer RD, Manolio T, Barrett-Connor E: **Cardiovascular Disease in Women.** *Circulation* 1997, **96**(7):2468-2482.
85. Tabassum F, Kumari M, Rumley A, Lowe G, Power C, Strachan DP: **Effects of socioeconomic position on inflammatory and hemostatic markers: a life-course analysis in the 1958 British birth cohort.** *American journal of epidemiology* 2008, **167**(11):1332-1341.
86. Lynch J, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT: **Socioeconomic status and progression of carotid atherosclerosis. Prospective evidence from the Kuopio Ischemic Heart Disease Risk Factor Study.** *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 1996, **17**(3):513-519.
87. Tiikkaja S, Hemstrom O: **Does intergenerational social mobility among men affect cardiovascular mortality? A population-based register study from Sweden.** *Scandinavian journal of public health* 2008, **36**(6):619-628.
88. Ibáñez L, Ptau N, Francois I, Zegher F: **Precocious pubarche, hyperinsulinism and ovarian hyperandrogenism in girls - relation to reduced fetal growth.** *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1998, **83**(10):3558-3562.

89. Brassard M, AinMelk Y, Baillargeon JP: **Basic infertility including polycystic ovary syndrome.** *The Medical clinics of North America* 2008, **92**(5):1163-1192, xi.
90. Boomsma CM, Eijkemans MJ, Hughes EG, Visser GH, Fauser BC, Macklon NS: **A meta-analysis of pregnancy outcomes in women with polycystic ovary syndrome.** *Human reproduction update* 2006, **12**(6):673-683.
91. Mulders AG, Laven JS, Eijkemans MJ, de Jong FH, Themmen AP, Fauser BC: **Changes in anti-Mullerian hormone serum concentrations over time suggest delayed ovarian ageing in normogonadotrophic anovulatory infertility.** *Hum Reprod* 2004, **19**(9):2036-2042.
92. Kalra SK, Ratcliffe SJ, Dokras A: **Is the fertile window extended in women with polycystic ovary syndrome? Utilizing the Society for Assisted Reproductive Technology registry to assess the impact of reproductive aging on live-birth rate.** *Fertil Steril* 2013.
93. Chittenden BG, Fullerton G, Maheshwari A, Bhattacharya S: **Polycystic ovary syndrome and the risk of gynaecological cancer - a systematic review.** *Reprod Biomed Online* 2009, **19**(3):398-405.
94. Gadducci A, Gargini A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR: **Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: is there a link?** *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2005, **20**(4):200-208.
95. Puurunen J, Piltonen T, Morin-Papunen L, Perheentupa A, Jarvela I, Ruukonen A, Tapanainen JS: **Unfavorable hormonal, metabolic, and inflammatory alterations persist after menopause in women with PCOS.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2011, **96**(6):1827-1834.

96. Azziz R, Kashar-Miller MD: **Family history as a risk factor for the polycystic ovary syndrome.** *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000, **13**(Suppl 5):1303-1306.
97. Vink JM, Sadrzadeh S, Lambalk CB, Boomsma DI: **Heritability of polycystic ovary syndrome in a Dutch twin-family study.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(6):2100-2104.
98. Pau C, Saxena R, Welt CK: **Evaluating reported candidate gene associations with polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2013.
99. Demissie M, Lazic M, Foecking EM, Aird F, Dunaif A, Levine JE: **Transient prenatal androgen exposure produces metabolic syndrome in adult female rats.** *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008, **295**(2):E262–E268.
100. Kragie L: **Aromatase in primate pregnancy - a review.** *ENDOCRINE RESEARCH* 2002, **28**(3):121-128.
101. Ibanez L, Valls C, Marcos MV, Ong K, Dunger DB, De Zegher F: **Insulin sensitization for girls with precocious pubarche and with risk for polycystic ovary syndrome: effects of prepubertal initiation and postpubertal discontinuation of metformin treatment.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2004, **89**(9):4331-4337.
102. Merkin SS, Azziz R, Seeman T, Calderon-Margalit R, Daviglius M, Kiefe C, Matthews K, Sternfeld B, Siscovick D: **Socioeconomic status and polycystic ovary syndrome.** *J Womens Health (Larchmt)* 2011, **20**(3):413-419.
103. Barbieri RL, Hornstein MD: **Hyperinsulinemia and ovarian hyperandrogenism. Cause and effect.** *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988, **17**(4):685-703.
104. Norman RJ, Dewailly D, Legro RS, Hickey TE: **Polycystic ovary syndrome.** *The Lancet* 2007, **370**(9588):685-697.

105. Barth JH, Yasmin E, Balen AH: **The diagnosis of polycystic ovary syndrome: the criteria are insufficiently robust for clinical research.** *Clinical endocrinology* 2007, **67**(6):811-815.
106. Lobo RA, Carmina E: **The importance of diagnosing the polycystic ovary syndrome.** *Annals of internal medicine* 2000, **132**(12):989-993.
107. Azziz R, Carmina E, Dewailly D, Diamanti-Kandarakis E, Escobar-Morreale HF, Futterweit W, Janssen OE, Legro RS, Norman RJ, Taylor AE *et al*: **Positions statement: criteria for defining polycystic ovary syndrome as a predominantly hyperandrogenic syndrome: an Androgen Excess Society guideline.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(11):4237-4245.
108. Broekmans FJ, Knauff EA, Valkenburg O, Laven JS, Eijkemans MJ, Fauser BC: **PCOS according to the Rotterdam consensus criteria: Change in prevalence among WHO-II anovulation and association with metabolic factors.** *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology* 2006, **113**(10):1210-1217.
109. Carmina E, Azziz R: **Diagnosis, phenotype, and prevalence of polycystic ovary syndrome.** *Fertil Steril* 2006, **86 Suppl 1**:S7-8.
110. Franks S: **How good are we at diagnosing polycystic ovary syndrome.** *Clinical endocrinology* 2007, **67**(6):809-810.
111. Wild RA, Vesely S, Beebe L, Whitsett T, Owen W: **Ferriman Gallwey self-scoring I: performance assessment in women with polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2005, **90**(7):4112-4114.

112. Doshi A, Zaheer A, Stiller MJ: **A comparison of current acne grading systems and proposai.** *International Journal of Dermatology* 1997, **36**(6):416-418.
113. Gieler U, Consoli SG, Tomas-Aragones L, Linder DM, Jemec GB, Poot F, Szepietowski JC, de Korte J, Taube KM, Lvov A *et al*: **Self-inflicted lesions in dermatology: terminology and classification--a position paper from the European Society for Dermatology and Psychiatry (ESDaP).** *Acta dermato-venereologica* 2013, **93**(1):4-12.
114. Hayashi N, Akamatsu H, Kawashima M: **Establishment of grading criteria for acne severity.** *The Journal of dermatology* 2008, **35**(5):255-260.
115. Cho LW, Kilpatrick ES, Jayagopal V, Diver MJ, Atkin SL: **Biological variation of total testosterone, free androgen index and bioavailable testosterone in polycystic ovarian syndrome: implications for identifying hyperandrogenaemia.** *Clinical endocrinology* 2008, **68**(3):390-394.
116. Legro RS, Schlaff WD, Diamond MP, Coutifaris C, Casson PR, Brzyski RG, Christman GM, Trussell JC, Krawetz SA, Snyder PJ *et al*: **Total testosterone assays in women with polycystic ovary syndrome: precision and correlation with hirsutism.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2010, **95**(12):5305-5313.
117. Lujan ME, Jarrett BY, Brooks ED, Reines JK, Peppin AK, Muhn N, Haider E, Pierson RA, Chizen DR: **Updated ultrasound criteria for polycystic ovary syndrome: reliable thresholds for elevated follicle population and ovarian volume.** *Hum Reprod* 2013.

118. Anderson RA, Nelson SM, Wallace WH: **Measuring anti-Mullerian hormone for the assessment of ovarian reserve: when and for whom is it indicated?** *Maturitas* 2012, **71**(1):28-33.
119. Eilertsen TB, Vanky E, Carlsen SM: **Anti-Mullerian hormone in the diagnosis of polycystic ovary syndrome: can morphologic description be replaced?** *Hum Reprod* 2012, **27**(8):2494-2502.
120. Casadei L, Madrigale A, Puca F, Manicuti C, Emidi E, Piccione E, Dewailly D: **The role of serum anti-Mullerian hormone (AMH) in the hormonal diagnosis of polycystic ovary syndrome.** *Gynecological endocrinology : the official journal of the International Society of Gynecological Endocrinology* 2013.
121. Lewandowski KC, Komorowski J, O'Callaghan CJ, Tan BK, Chen J, Prelevic GM, Randeve HS: **Increased circulating levels of matrix metalloproteinase-2 and -9 in women with the polycystic ovary syndrome.** *The Journal of clinical endocrinology and metabolism* 2006, **91**(3):1173-1177.
122. Kroenke C: **Socioeconomic status and health: youth development and neomaterialist and psychosocial mechanisms.** *Soc Sci Med* 2008, **66**(1):31-42.
123. Najman JM, Aird R, Bor W, O'Callaghan M, Williams GM, Shuttlewood GJ: **The generational transmission of socioeconomic inequalities in child cognitive development and emotional health.** *Social Science & Medicine* 2004, **58**(6):1147-1158.

ANEXO I

O ELSA-BRASIL

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto – ELSA – é uma investigação prospectiva multicêntrica com participantes funcionários de instituições públicas, e tem como objetivo principal investigar doenças crônicas não-transmissíveis, em particular DCV e DM2, nos seus aspectos epidemiológicos, clínicos e moleculares.

Considerando que a incidência das doenças crônicas não-transmissíveis e seus fatores de risco ainda são desconhecidos na população brasileira, acrescido o fato de que esta parcela de doenças impõe custos elevados decorrentes da assistência médica ao Sistema Único de Saúde, o ELSA-Brasil busca produzir informações que podem ser essenciais para o desenvolvimento de programas preventivos e para a formulação de políticas públicas capazes de reduzir o impacto dessas doenças no país.

O ELSA-Brasil está sendo desenvolvido por um consórcio constituído por seis instituições de ensino superior e pesquisa: Universidade Federal da Bahia, Fundação Oswaldo Cruz, Universidade de São Paulo, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal do Espírito Santo e Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Em cada uma dessas instituições foi instalado um Centro de Investigação (CI) com estrutura para o desenvolvimento das atividades do estudo e acompanhamento dos participantes, com salas para entrevistas, antropometria, exames laboratoriais e especializados. Cada CI dispõe de um biobanco local composto por diversos tipos de amostras biológicas de sangue e urina. Amostras locais foram também enviadas para constituir duas biotecas nacionais, uma no Rio de Janeiro e outra em São Paulo, inclusive com armazenamento de material para estudos genéticos.

Os CIs são coordenados por professores universitários participantes de grupos de pesquisa consolidados com histórico de colaboração mútua e são estimulados a propor e realizar estudos, relacionados ou não aos desfechos principais, localmente ou em rede, inclusive com a proposição de estudos suplementares.

População e amostra

O tamanho esperado para a coorte ELSA foi calculado tomando como base a incidência dos desfechos principais. Levando-se em consideração as perdas esperadas no acompanhamento da coorte ELSA e a possibilidade da apresentação dos resultados em separado para homens e mulheres, optou-se por recrutar 15.000 participantes nos seis Centros de Investigação ELSA, com aproximadamente 7.500 mulheres.

Todos os funcionários ativos ou aposentados das seis instituições envolvidas entre 35 e 74 anos de idade eram elegíveis. Os critérios de exclusão foram gravidez atual ou recente, intenção de pedir demissão da instituição de trabalho em futuro próximo, problemas cognitivos ou de comunicação graves e aposentados que morassem fora da área metropolitana do centro de estudo.

Com uma amostra esperada de 15.000 funcionários que foi calculada tomando como base a incidência dos desfechos principais, levando-se em consideração as perdas esperadas no acompanhamento da coorte ELSA e a possibilidade da apresentação dos resultados em separado para homens e mulheres, recrutou-se 15.105 participantes com 54% de mulheres.

Produção de dados

Os exames de linha de base ocorreram entre 2008 e 2010 (Onda 1) e a segunda visita dos participantes aos CIs (Onda 2) foi iniciada em 2012 e o seu término planejado para 2014.

No questionário, além de perguntas sobre a saúde presente e passada, nos seus diversos aspectos, foram exploradas variáveis associadas ao ambiente de trabalho, ao percurso de vida e à determinação social como renda, educação, gênero e situação marital, dentre outros módulos e escalas que incluem aspectos detalhados da dieta, saúde mental e cognitiva, discriminação, vizinhança e georreferenciamento.

Medidas antropométricas da pressão arterial e eletrocardiograma foram aferidas por métodos padronizados e serão repetidas nas visitas subsequentes. Exames especiais foram feitos como retinografia, ecocardiografia, ultrassonografia de carótida, fígado e parede abdominal. Na Onda 2 alguns desses exames não estão sendo realizados, com a entrada de outros como bioimpedância, medida da força muscular e estesiometria com uso do monofilamento.

Monitoramento de desfechos

Estão previstas novas visitas aos CIs com entrevistas e exames a cada três ou quatro anos. No intervalo entre as visitas, são feitos contatos telefônicos anuais com entrevistas que buscam a verificação do estado de saúde atual, a ocorrência de desfechos de interesse do estudo ou o registro de notificação de qualquer evento de saúde ocorrido no período. Os óbitos são registrados com base em informação de familiares ou pesquisados nas bases de dados disponíveis. As notificações de eventos de saúde de interesse e os óbitos são investigados por diversos meios, homologados e classificados pelo comitê de monitoramento.

Controle de qualidade

A qualidade da produção de dados tem sido assegurada por diversas estratégias. Vários estudos piloto foram realizados incluindo todos os procedimentos contemplados

na produção dos dados. Treinamento, certificação e recertificação das equipes são atividades constantes. Reuniões de redes de supervisores de cada frente de produção de dados como aferição, laboratório, monitoramento etc., têm realização frequente para aprimorar a padronização e o compartilhamento de problemas e soluções. Visitas cruzadas entre os CIs para a observação das atividades realizadas em centros diferentes são programadas para o período no qual os participantes estão sendo entrevistados e examinados. Coeficientes de confiabilidade são estimados para algumas medidas clínicas. Alguns módulos e escalas passaram por estudos teste-reteste, para a avaliação da reprodutibilidade dos métodos aplicados.

Aspectos éticos

Por ser um estudo multicêntrico, o protocolo do ELSA-Brasil foi aprovado não somente pelo Comitê Nacional de Ética em Pesquisa, como pelos comitês locais das instituições de pesquisa envolvidas.

Todos os participantes receberam resultados dos exames realizados e foram referidos para atendimento médico sempre que achados importantes foram identificados nos exames clínicos ou complementares. Um manual de procedimentos clínicos foi concebido para nortear as condutas adotadas para cada caso.

Processamento e análise de dados

Um grande banco de dados com alguns milhares de variáveis tem sido constituído e gerenciado pelo Centro de Dados do ELSA-Brasil, na Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Variáveis derivadas estão sendo propostas e homologadas pelo Centro, que disponibiliza periodicamente o banco de dados atualizado para os pesquisadores do estudo. Após o recrutamento e realização da Onda

1, para garantir a confidencialidade, os dados foram cegados aos pesquisadores através da criação de número de identificação nacional, diferente do registro do recrutamento. A limpeza do banco se faz permanente com a investigação de valores de dados inconsistentes e, portanto questionáveis, passíveis de edição após verificação.

Descrição detalhada do estudo poderá ser encontrada em artigo publicado pelo grupo de pesquisadores principais do ELSA-Brasil [2].

ANEXO II

QUESTIONÁRIO DE HIRSUTISMO



Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto

ELSA BRASIL

Cara participante:

A equipe do projeto ELSA gostaria de lhe solicitar uma contribuição valiosa para a produção de novos conhecimentos em saúde.

Para tentar esclarecer questões relacionadas ao funcionamento dos ovários, ovulação, produção de hormônios e suas consequências, precisamos **saber como os seus pelos corporais se distribuem.**

Solicitamos que nos responda qual é o seu **padrão atual de pelos** nas diversas regiões do corpo, de acordo com os desenhos representados nas questões. Pedimos que faça essa avaliação tendo em mente sua distribuição de pelos **quando não está depilada ou raspada**, para que tenhamos uma noção real.

Note que para cada uma das cinco áreas do corpo representadas existem cinco pontuações disponíveis, de 0 a 4, que se relacionam com a intensidade (concentração e distribuição) de pelos **que são mais grossos, mais longos ou mais escuros e que, em alguma medida, se destacam dos demais.**

Se as figuras deixarem dúvidas, você achará após os desenhos, para cada uma das áreas pesquisadas, instruções específicas para as suas respostas. Se for necessário, leia essas instruções.

A presença de pelos em outras áreas além das especificadas não deverá ser registrada.

A seguir, **uma pesquisadora treinada** inspecionará algumas partes do seu corpo (rosto, tórax, abdômen, braços, coxas e costas) e fará registros sobre a quantidade e distribuição dos seus pelos.

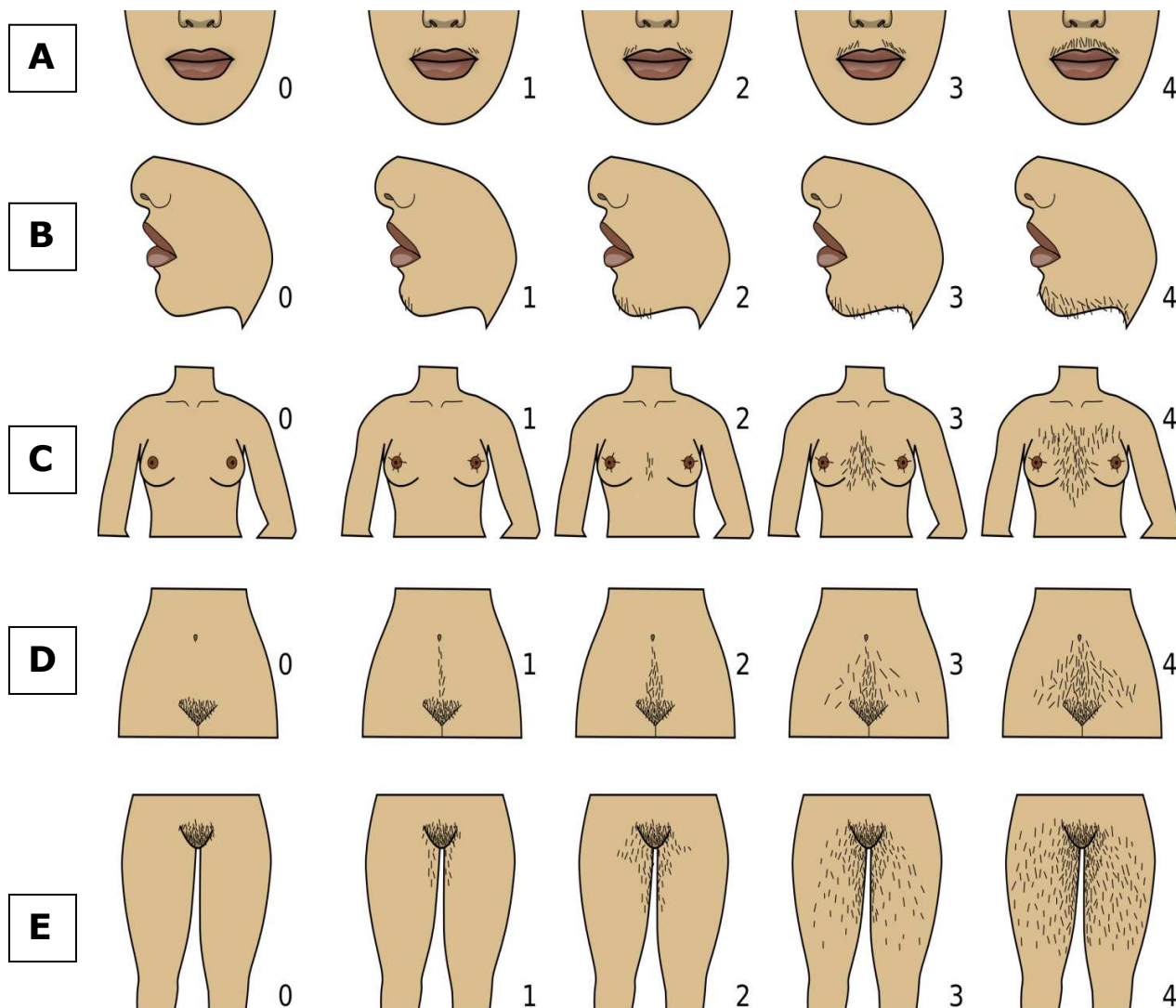
A sua resposta é muito importante. Desde já agradecemos muito a sua disponibilidade.

Estela Aquino
Coordenadora do CI – ELSA/Bahia

1. Como é a sua distribuição atual de pelos?

(Todas as áreas devem ser marcadas com um X sobre o número escolhido)

Leia as instruções abaixo somente se as figuras não forem suficientes para responder.



Instruções para a verificação de pelos

Em cada uma das áreas, marque 0 (zero) se não tiver pelos grossos e/ou escuros.

A - Acima do lábio: **1**-Pelos somente nos cantos dos lábios. **2**-Na metade de cada lado. **3**-Em quase toda a extensão de cada lado. **4**-Em toda a extensão.

B - Queixo e pescoço: **1**-Poucos fios no queixo ou no pescoço. **2**-Muitos fios no queixo ou no pescoço. **3**-Fios no queixo até a curvatura do pescoço. **4**-No queixo e que ultrapassam a curvatura do pescoço.

C - Tórax: **1**-Fios em volta dos mamilos. **2**-Fios em volta dos mamilos e um pouco entre os seios. **3**-Fios em volta dos mamilos e muitos entre os seios. **4**-Fios nos mamilos e muitos entre os seios e acima deles.

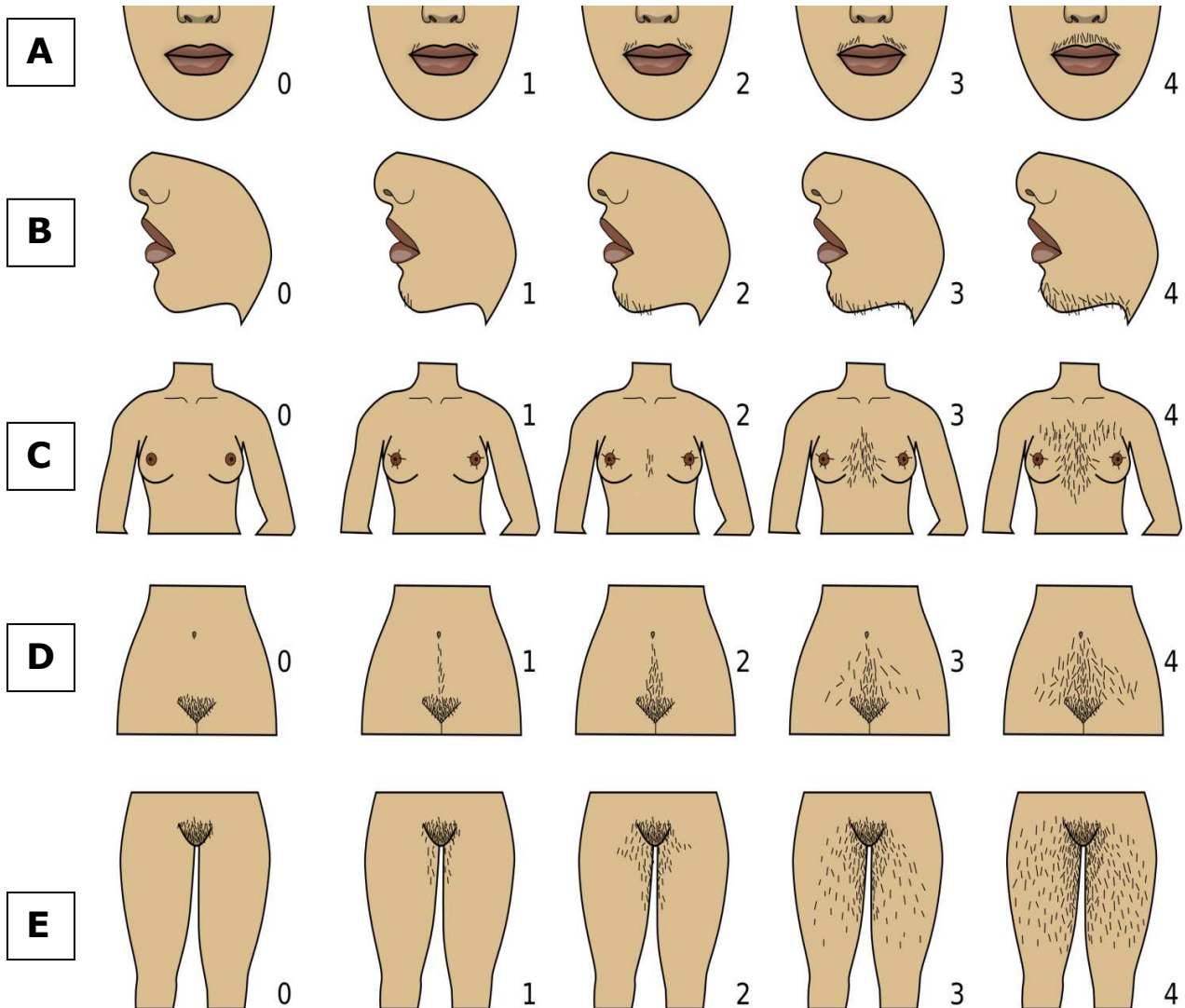
D - Abaixo do umbigo: **1**-Poucos fios na linha média do abdômen. **2**- Fios que ultrapassam a linha média do abdômen, alargando-a. **3**-Fios distribuídos em forma de triângulo de base larga. **4**-Muitos fios distribuídos em toda a região.

E - Entrecoxas: **1**-Fios nas virilhas, face interna no alto das coxas. **2**-Fios nas virilhas, face interna e anterior até metade das coxas. **3**- Virilhas, face interna e anterior até acima dos joelhos. **4**-Nas virilhas e em toda a coxa.

2. Como era a sua distribuição de pelos até os 35 anos?

(Todas as áreas devem ser marcadas com um X sobre o número escolhido)

Leia as instruções abaixo somente se as figuras não forem suficientes para responder.



Instruções para a verificação de pelos

Em cada uma das áreas, marque 0 (zero) se não tiver pelos grossos e/ou escuros.

A - Acima do lábio: **1**-Pelos somente nos cantos dos lábios. **2**-Na metade de cada lado. **3**-Em quase toda a extensão. **4**-Em toda a extensão.

B - Queixo e pescoço: **1**-Poucos fios no queixo ou no pescoço. **2**-Muitos fios no queixo ou no pescoço. **3**-Fios no queixo até a curvatura do pescoço. **4**-Fios no queixo e que ultrapassam a curvatura do pescoço.

C - Tórax: **1**-Fios em volta dos mamilos. **2**-Fios em volta dos mamilos e um pouco entre os seios. **3**-Fios em volta dos mamilos e muitos entre os seios. **4**-Fios nos mamilos e muitos entre os seios e acima deles.

D - Abaixo do umbigo: **1**-Poucos fios na linha média do abdômen. **2**- Fios que ultrapassam a linha média do abdômen, alargando-a. **3**-Fios distribuídos em forma de triângulo de base larga. **4**-Muitos fios distribuídos em toda a região.

E - Entrecoxas: **1**-Fios nas virilhas, face interna no alto das coxas. **2**-Fios nas virilhas, face interna e anterior até metade das coxas. **3**- Virilhas, face interna e anterior até acima dos joelhos. **4**-Nas virilhas e em toda a coxa.

3. Comparando com os pelos que você tinha antes dos 35 anos, **atualmente** você: (Marque somente uma alternativa)

- a. Tem muito menos pelos.
- b. Tem menos pelos.
- c. Tem a mesma quantidade de pelos.
- d. Tem mais pelos.
- e. Tem muito mais pelos.

4. Você já fez algum tipo de depilação definitiva (eletrólise e/ou laser) com a intenção de acabar com os pelos?

(Uma resposta para cada uma das áreas corporais – A, B, C, D e E – de acordo com os desenhos das perguntas 1 e 2).

- | | | | | |
|----|--------------------------|-----|--------------------------|-----|
| A. | <input type="checkbox"/> | Sim | <input type="checkbox"/> | Não |
| B. | <input type="checkbox"/> | Sim | <input type="checkbox"/> | Não |
| C. | <input type="checkbox"/> | Sim | <input type="checkbox"/> | Não |
| D. | <input type="checkbox"/> | Sim | <input type="checkbox"/> | Não |
| E. | <input type="checkbox"/> | Sim | <input type="checkbox"/> | Não |

5. O que você achou deste questionário?

(Para cada uma das afirmações abaixo, responda sim ou não)

- | | Sim | Não |
|---|--------------------------|--------------------------|
| A. Fácil de responder – autoexplicativo. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| B. Precisa de muita atenção. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| C. As figuras e as explicações são suficientes. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| D. Dá para responder em pouco tempo. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| E. Tive muita dúvida ao escolher as opções. | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Obs. Este estudo não se destina ao diagnóstico. Ele se propõe exclusivamente a validar este questionário que poderá ser utilizado em pesquisas posteriores.

Obrigada!

ANEXO III

BLOCO DE MULHERES DO QUESTIONÁRIO ELSA – linha de base

MULHERES (MUL)

| | |
|--|---|
| Entrevistador(a): ASSINALE SE O SEXO DO(A) PARTICIPANTE | |
| <input type="checkbox"/> Mulher | |
| <input type="checkbox"/> Homem (PULE PARA A QUESTÃO 01 DO BLOCO DIE) | |
| Entrevistador(a): Diga à participante: <i>“As próximas perguntas são importantes para conhecer aspectos específicos da saúde das mulheres. Vamos falar primeiro sobre a sua menstruação”.</i> | |
| 01. Que idade a Sra. tinha quando menstruou pela primeira vez? | |
| __ __ anos | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| <input type="checkbox"/> Nunca menstruei (PULE PARA A QUESTÃO 16; ANTES LEIA O CABEÇALHO) | |
| 02. A Sra. ainda menstrua? | |
| <input type="checkbox"/> Sim (PULE PARA A QUESTÃO 06) | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| <input type="checkbox"/> Não -----> | 03. Há quanto tempo a Sra. parou de menstruar? LEIA AS ALTERNATIVAS |
| | <input type="checkbox"/> Há menos de 6 meses |
| | <input type="checkbox"/> Entre 6 meses e 1 ano |
| | <input type="checkbox"/> Há mais de 1 ano |
| | <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |

| | |
|--|--|
| | 04. Que idade a Sra. tinha quando sua menstruação parou definitivamente? |
| | __ __ anos |
| | <input type="checkbox"/> NÃO SE APLICA |
| | <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |
| | 05. Porque não menstrua mais? LEIA AS ALTERNATIVAS. Se for o caso, pode ser escolhida mais de uma opção de resposta. |
| | <input type="checkbox"/> Menopausa natural |
| | <input type="checkbox"/> Cirurgia para retirada de útero (histerectomia) |
| | <input type="checkbox"/> Cirurgia para retirada de dois ovários |
| | <input type="checkbox"/> Outros tratamentos (hormônios, quimioterapia ou radiação) |
| | <input type="checkbox"/> Outra razão. Especifique: |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 06. De quanto em quanto tempo a Sra. costuma/costumava ficar menstruada? LEIA AS ALTERNATIVAS | |
| <input type="checkbox"/> Menos de 25 dias | |
| <input type="checkbox"/> Entre 25 e 34 dias | |
| <input type="checkbox"/> Entre 35 e 59 dias | |
| <input type="checkbox"/> Entre 60 dias e 6 meses incompletos | |
| <input type="checkbox"/> Entre 6 meses e um ano | |
| <input type="checkbox"/> Mais de um ano | |
| <input type="checkbox"/> Tinha ciclos irregulares | |

| | |
|--|---------------------------------|
| Entrevistador(a): Diga à participante: " <i>Vamos falar agora sobre gravidez</i> " | |
| 07. A Sra. já esteve grávida? Considere todas as gestações, incluindo aquelas que resultaram em filho nascido vivo ou morto, em aborto espontâneo/perda, aborto provocado e gravidez ectópica/nas trompas. | |
| <input type="checkbox"/> Sim | |
| <input type="checkbox"/> Não | (PULE PARA A QUESTÃO 14) |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 08. Que idade a Sra. tinha quando engravidou pela primeira vez? | |
| __ __ anos | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 09. Considerando todas as suas gestações, quantas terminaram com: LEIA AS ALTERNATIVAS | |
| __ __ Nascidos-vivos | |
| __ __ Nascidos-mortos | |
| __ __ Abortos | |
| __ __ Outras (gravidez tubária (nas trompas), mola e etc) | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 10. Apenas confirmando o número total de vezes que a Sra. engravidou foi: | |
| __ __ GESTAÇÕES | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |

| | |
|--|--|
| 11. Em alguma gravidez, parto ou pós-parto, a Sra. teve pré-eclampsia/eclampsia (pressão alta e inchaço nas pernas que podem levar à perda do bebê, especialmente na primeira gravidez)? | |
| <input type="checkbox"/> Sim | |
| <input type="checkbox"/> Não | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 12. Em alguma gravidez, a Sra. teve ganho de peso maior do que 30 kg? | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| <input type="checkbox"/> Não | |
| <input type="checkbox"/> Sim -----> | 13. Em quantas gestações? |
| | __ __ gestações |
| | <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |
| 14. Mantendo relações sexuais com frequência, alguma vez a Sra. já tentou engravidar durante um ano completo ou mais e não conseguiu? | |
| <input type="checkbox"/> Sim | |
| <input type="checkbox"/> Não | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 15. Algum médico já lhe deu o diagnóstico de síndrome de ovários policísticos? LEIA AS ALTERNATIVAS. | |
| <input type="checkbox"/> Sim, com base em exame clínico | |
| <input type="checkbox"/> Sim, confirmado por ultra-som | |
| <input type="checkbox"/> Sim, mas desconhece com que base foi feito o diagnóstico | |
| <input type="checkbox"/> Não | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |

| | |
|--|--|
| <p>Entrevistador(a): Se a participante tiver dito que não menstrua mais (ver Questão 02) PULE PARA A QUESTÃO 21; ANTES DA PERGUNTA LEIA O CABEÇALHO.</p> <p>Diga à participante: "As próximas perguntas se referem aos métodos anticoncepcionais".</p> | |
| <p>16. ATUALMENTE, a Sra. (ou seu marido/parceiro) usa algum método para evitar a gravidez?</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Sim</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER</p> | <p>(PULE PARA A QUESTÃO 21; ANTES DA PERGUNTA LEIA O CABEÇALHO)</p> |
| <p>17. Qual método anticoncepcional a Sra. (ou seu marido/parceiro) usa atualmente? Se for o caso, escolha mais de uma opção de resposta. Entrevistador(a): ENTREGUE O CARTÃO MUL01</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Pílula (comprimido oral)</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Injeções contraceptivas</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Implante hormonal</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Anel (contraceptivo hormonal intravaginal)</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> DIU com hormônio (Mirena)</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> DIU sem hormônio</p> | <p>SE SOMENTE ALGUM DESSES ITENS TIVER SIDO ASSINALADO, PULE PARA A QUESTÃO 21; ANTES DA PERGUNTA LEIA O CABEÇALHO.</p> |
| <p><input type="checkbox"/> DIU não especificado</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Camisinha masculina (condom)</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Ligadura/laqueadura de trompas (esterilização feminina)</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Parceiro fez vasectomia (esterilização masculina)</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> Outro (especifique):</p> | |
| <p><input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER</p> | |
| <p>Entrevistador(a): RECOLHA O CARTÃO MUL01</p> | |

| | |
|--|---|
| 18. Que idade a Sra. tinha quando começou a usar o método hormonal atual (pílula, injeções contraceptivas, implante hormonal, anel (contraceptivo hormonal intravaginal) ou DIU com hormônio)? | |
| __ __ ANOS | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 19. Por quanto tempo usa esse método hormonal atual (somar o tempo de uso apenas do método hormonal atual, EXCLUINDO os períodos que interrompeu)? | |
| __ __ ANOS (SE MENOS QUE 1 ANO MARQUE 00) | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 20. Qual é o nome comercial/genérico do método hormonal atual (pílula, implante ou injeções contraceptivas) que usa? Entrevistador(a): ENTREGUE O CARTÃO MUL02 | |
| __ __ CÓDIGO DO MEDICAMENTO | |
| <input type="checkbox"/> Outro --> | 20a. Qual? |
| | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| Entrevistador(a): RECOLHA O CARTÃO MUL02 | |
| Diga à participante: "Agora, gostaríamos de saber sobre os métodos anticoncepcionais que a Sra. usou no passado". | |
| 21. A Sra. já usou anticoncepcionais hormonais para evitar filhos ou qualquer outro motivo (por exemplo, para tratar acne/espinhas, para regular ou suprimir a menstruação) QUE NÃO ESTEJA USANDO ATUALMENTE? | |
| <input type="checkbox"/> Sim | |
| <input type="checkbox"/> Não | (PULE PARA A QUESTÃO 26; ANTES DA PERGUNTA LEIA O CABEÇALHO) |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |

| |
|---|
| 22. Qual método anticoncepcional hormonal a Sra. já usou? Se for o caso, escolha mais de uma opção de resposta. LEIA AS ALTERNATIVAS |
| <input type="checkbox"/> Pílula (comprimido oral) |
| <input type="checkbox"/> Injeções contraceptivas |
| <input type="checkbox"/> Implante hormonal |
| <input type="checkbox"/> Anel (contraceptivo hormonal intravaginal) |
| <input type="checkbox"/> DIU com hormônio (Mirena) |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |
| ENTREVISTADOR(A): Leia a frase <i>NÃO CONSIDERE O MÉTODO ANTICONCEPCIONAL ATUAL</i> , SOMENTE para as mulheres que estejam usando método anticoncepcional HORMONAL atualmente (ver Questão 17). |
| 23. Que idade a Sra. tinha quando começou a usar esse (ou o primeiro desses) método(s) anticoncepcional(is) hormonal(is)? NÃO CONSIDERE O MÉTODO ANTICONCEPCIONAL ATUAL |
| __ __ ANOS |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |
| 24. Ao todo, NO PASSADO , durante quanto tempo a Sra. usou esse(s) método(s) anticoncepcional (is) hormonal (is)? Se for o caso, exclua os períodos em que interrompeu o uso. NÃO CONSIDERE O MÉTODO ANTICONCEPCIONAL ATUAL |
| __ __ ANOS (SE MENOS QUE 1 ANO MARQUE 00) |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |

| |
|--|
| 25. Há quanto tempo a Sra. parou de usar esse (ou o último desses) método(s) anticoncepcional(is) hormonal(is) que a Sra usou NO PASSADO? NÃO CONSIDERE O MÉTODO ANTICONCEPCIONAL ATUAL |
|--|

| | |
|--|--|
| __ __ ANOS (SE MENOS QUE 1 ANO MARQUE 00) | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| Leia à participante: <i>"Por fim, vamos lhe fazer algumas perguntas sobre terapia hormonal, ou seja, sobre hormônios que são tomados antes ou depois da menstruação parar. <u>Isso não inclui hormônios usados para prevenir gravidez</u>"</i> | |
| 26. A Sra. usa ou já usou medicamento com hormônios femininos (como estrógeno ou progesterona) para aliviar sintomas da menopausa, para prevenir doença como osteoporose ou qualquer outro motivo? | |
| <input type="checkbox"/> Sim | |
| <input type="checkbox"/> Não | (PULE PARA A QUESTÃO 01 DO BLOCO DIE) |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 27. Que idade a Sra. tinha quando usou pela primeira vez? | |
| __ __ ANOS | |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| 28. ATUALMENTE , a Sra. ainda usa medicamento com hormônios femininos (como estrógeno ou progesterona) para aliviar sintomas da menopausa, para prevenir doença como osteoporose ou qualquer outro motivo? | |
| <input type="checkbox"/> Sim | |
| <input type="checkbox"/> Não --> | 29. Há quanto tempo parou? |
| | __ __ ANOS (SE MENOS QUE 1 ANO MARQUE 00) (PULE PARA A QUESTÃO 31) |
| | <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER |
| <input type="checkbox"/> NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |

| | |
|---|---------------------------------------|
| 30. Qual o nome comercial/genérico do medicamento com hormônio feminino que a Sra. usa atualmente? Entrevistador(a): ENTREGUE O CARTÃO MUL03 | |
| __ __ CÓDIGO DO MEDICAMENTO (30a no banco - n=105) | |
| [] Outro --> | 30a. Qual? (não está no banco - n=37) |
| | |
| [] NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |
| Entrevistador(a): RECOLHA O CARTÃO MUL03 | |
| 31. Por quanto tempo a Sra. usa/usou medicamento com hormônio feminino (somar todo o tempo, excluindo os períodos que interrompeu)? | |
| __ __ ANOS (SE MENOS QUE 1 ANO MARQUE 00) | |
| [] NÃO SABE/NÃO QUER RESPONDER | |